

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA MECÂNICA**

Andrés Felipe González García

**ESTUDO DE VIABILIDADE DA MOLDAGEM POR
INJEÇÃO DE STENTS POLIMERICOS DE PEBD E PCL
COM FÁRMACO**

Florianópolis
2014

Andrés Felipe González García

**ESTUDO DE VIABILIDADE DA MOLDAGEM POR
INJEÇÃO DE STENTS POLIMERICOS DE PEBD E PCL
COM FÁRMACO**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica da Universidade
Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Gean Vitor
Salmoria, Dr.

Coorientador: Prof., Carlos
Rodrigo De Mello Roesler Dr. Eng.

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

García, Andrés Felipe

ESTUDO DE VIABILIDADE DA MOLDAGEM POR INJEÇÃO DE STENTS
POLIMERICOS DE PEBD E PCL COM FÁRMACO / Andrés Felipe
García ; orientador, Gean Vitor Salmoria ; coorientador,
Carlos Rodrigo De Mello Roesler. - Florianópolis, SC, 2014.
153 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Mecânica.

Inclui referências

1. Engenharia Mecânica. 2. Stent polimérico. 3. Moldagem
por injeção. 4. Fármaco incorporado. I. Salmoria, Gean
Vitor. II. De Mello Roesler, Carlos Rodrigo. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Engenharia Mecânica. IV. Título.

Andrés Felipe González García

**ESTUDO DE VIABILIDADE DA MOLDAGEM POR
INJEÇÃO DE STENTS POLIMERICOS DE PEBD E PCL
COM FÁRMACO**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Engenharia Mecânica, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica.

Florianópolis, 10 de julho de 2014.

Prof.. Armando Albertazzi, Dr. Eng
Coordenador do Curso

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.
Orientador

Prof. Carlos Rodrigo de Mello
Roesler, Dr. Eng.
Coorientador

Banca Examinadora:

Prof. Eduardo Eduardo Alberto
Fancello, Dr. Sc.

Prof. Guilherme Mariz de
Oliveira Barra, Dr. Eng

Prof. Pierre Galvagni Silveira,
Dr.

A Dios, a mi familia, a RuKa, a
todos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter-me trazido no Brasil para estudar e tornar-me uma melhor pessoa, porque não é só o conhecimento "científico" aquele que te faz crescer, senão as experiências da vida que são a soma de muitos momentos. Aos meus pais, Ciro e Consuelo, que sempre me acompanharam no percurso desse caminho, a minha irmã, Ángela María, que também esteve comigo em momentos difíceis, à mulher da minha vida Ruth Karina Escobar Diaz que com paciência ajuda-me todos os dias e doa-me seu amor sincero e constante. Ao Rafael López Guarnizo "Rafa" e sua esposa Marianne Lorena Romero por terem-me recebido na sua casa quando cheguei no Brasil.

Agradeço ao professor Carlos H. Ahrens por ter-me recebido no CIMJECT, ao meu orientador, Gean Vitor Salmoria, por seu apoio apesar das dificuldades que tivemos para desenvolver esta pesquisa e, pela paciência, especialmente no começo quando a comunicação em português era mais complicada. Ao meu coorientador, Carlos Rodrigo de Mello Roesler, por seu acompanhamento no meu projeto e por suas observações sempre tão certas para melhorar este trabalho.

Agradeço ao CIMJECT e a todos seus integrantes. Ao Luiz Fernando Vieira, "a fera", pelas ajudas para desenhos, conceitos, orientações no cronograma, experimentações e muitas outras coisas que ajudaram a somar para este trabalho. À Edna por seus aportes para a área de fármacos, muito desconhecida para mim e pelas ajudas para Karina. Ao André Germanovix "Ivramovich" pelas conversas de português, consultas constantes sempre e que teve a gentileza de me responder, pelas conversas mais variadas, companhia no laboratório e dicas para todo tipo de coisas. Por as correções aos meus escritos em português, pelas trilhas compartilhadas. Ao Fernando Peixoto "Peixe" por ter-me acolhido tão bem desde o começo, as diferentes conversas, muitas do português, e ajudas para realizar este projeto. Ao Roberto Pistorello "Beto", por seu acolhimento e ajudas com os formatos padrões para os desenhos em SolidWorks, formato para o documento final e cervejas compartilhadas. Ao Diogo Colleto Pfeiffer "Parce", pelas ajudas com Moldflow, a inestimável ajuda para injetar as peças e pelas distrações para fazer o trabalho mais divertido. Ao Vitor

Gebauer Henschel "Gaucha", pela ajuda para fazer diferentes tarefas do projeto, porque foi uma pessoa muito prestativa. À Jessica Condi Minardi pelas ajudas com os desenhos iniciais do *stent* e as simulações iniciais em Ansys. À Karol Fernandes pela ajuda com as primeiras simulações em Moldflow. À Isabelle Aparecida Saorin pelas primeiras simulações do *stent* final no Ansys. Ao Marcos Vinícius Vanderlinde Brockveld pelas inúmeras ajudas no decorrer das injeções, ajuste e montagem final do molde no LEBm, testes mecânicos, análises dos *stents* e obtenção de diferentes informações. A Emanuelle Miotto Chiesa e o Philippi Farias Rachadel pela sua ajuda nas medições das partes do *stent* injetado, ao Eduardo Pires pela ajuda na escuta da apresentação da defesa, ao Diego Kellerman Hurtado pela ajuda com as últimas simulações no moldflow, ao Vinícius Ghizoni da Silva, a Liliane Pimenta de Melo e ao Felipe Castro. Pela ajuda na leitura do trabalho agradeço a Rafael de Melo Bernardino, de novo a meu Orientador o Gean e o Rodrigo porque sei que foi tão difícil para eles corrigir o escrito quanto para eu escrevê-lo. Obrigado a todos pela amizade.

Agradeço a algumas pessoas do Laboratório de Mecânica de Precisão (LMP) como o professor Rolf Bertrand e a Elio "Elinho" por ajudarem-me com diferentes quesitos da usinagem do molde. Ao Laboratório de Usinagem e Controle Numérico (USICON) e especialmente ao técnico Valtacir pela usinagem dos núcleos para o molde.

Ao pessoal do LEBm, um agradecimento especial ao Françaó Horn pela ajuda com as simulações do *stent* com elementos finitos.

Ao Laboratório de Caracterização de Materiais (LCM), especialmente a Patrícia pela ajuda com os ensaios de difração de raios x.

Agradeço ao Leonardo Meneses Melo, uma pessoa muito bacana, e um dos primeiros brasileiros que compartilhou comigo fora da vida acadêmica. Ao Jelver Alexander Sierra por ser um apoio nas disciplinas quando eu estava começando e o português era tão difícil para mim e, por os conselhos para diferentes desenvolvimentos deste trabalho e muitos cafés. A Neider Nadid

Romero Nuñez por toda a ajuda com o algoritmo genético para gerar as dimensões do *stent* de acordo com as restrições e a proporção áurea e pelas “geladas”. A toda a galera colombiana que tem sido uma família para mim no Brasil.

Finalmente, agradeço à UFSC por ter-me permitido estudar no seu campus, à POSMEC e os funcionários, aos professores que ajudaram para me formar e a CAPES pelo suporte financeiro, pois de outra maneira não teria conseguido sustentar-me no Brasil.

Ofereço desculpas, se por problemas de memória me esqueci de mencionar alguém e agradeço de novo a todos por ter me acompanhado nesse caminho.

*"Tú eres lo que es el profundo
deseo que te impulsa,
Tal como es tu deseo,
es tu voluntad,
Tal como es tu voluntad,
son tus actos,
Tal como son tus actos,
es tu destino"*

Brihadaranyaka Upanishad

RESUMO

Os *stents* são implantes médicos que tem evoluído bastante desde os metálicos só ou BRS (*Bare metal stents*), passando para os *stents* farmacológicos -DES (*Drug eluting stents*) de primeira e segunda geração, chegando até os que seriam os *stents* de terceira geração e que, uma das muitas alternativas que estão sendo pesquisadas são os *stents* poliméricos com e sem fármaco incorporado. A utilização de polímeros bioreabsorvíveis para a fabricação destes dispositivos médicos permite, além de cumprir uma função primária (no caso dos *stents* a desobstrução da artéria), controlar a liberação de um fármaco. Testar novas formas de fabricar esses implantes são desafios constantes na academia e na indústria. Partindo disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a viabilidade de fabricar uma geometria próxima à de um *stent* com e sem fármaco incorporado utilizando o processo de moldagem por injeção e projetando uma geometria adequada para a fabricação de um molde em duas cavidades e um núcleo. Por sua vez, usando técnicas de fabricação rápida usinaram-se dois moldes, o primeiro em resina epóxi, validando o projeto de molde, e o segundo em alumínio. Moldaram-se quatro configurações de *stents*, duas com fármaco e duas puras, usando um polímero bioestável (polietileno de baixa densidade - PEBD) e um bioreabsorvível (policaprolactona - PCL). Além disso, foi analisada a morfologia dos *stents* moldados com diferentes equipamentos conseguindo observar a mistura do fármaco dentro da matriz polimérica, a qualidade superficial das peças injetadas e o comportamento mecânico dos *stents* quando submetidos a compressão entre duas placas. Finalmente, tendo avaliado positivamente a possibilidade de injetar esse tipo de peças, identificaram-se as principais dificuldades e sugeriram-se melhorias para futuros projetos de moldes e para o bom desempenho do processo de moldagem por injeção.

Palavras-chave: *stent* polimérico, moldagem por injeção, fármaco incorporado.

ABSTRACT

Stents are medical implants that have evolved greatly since the metallic only or BRS (bare metal stents), passing by pharmacological stents DES (Drug eluting stents) of first and second generation coming up who would be the third generation stent where one of the many alternatives that are being researched are the polymer stents with and without incorporated drug. The use of bioresorbable polymers for the manufacture of these medical devices allows, besides fulfilling a primary function (in the case of stent maintain patency of the artery), control the release of any drug. Find new ways to manufacture these implants are constant challenges in academic and in the industry fields. Starting from this, the objective of this study was to evaluate the feasibility of fabricating a geometry close to a stent with and without incorporated drug using the injection molding process and designing a suitable geometry for manufacturing a mold into two cavities and a core. In turn, using rapid manufacturing techniques were machined two molds, the first in epoxy resin, validating the mold design and the second of aluminum. Four stents configurations were molded, two with drug and two pure, using a biostable polymer (low density polyethylene - LDPE), and a bioresorbable (polycaprolactone - PCL). Furthermore, was examined the morphology of the molded stents with different equipment achieving observe the mixing drug within the polymer matrix, the surface quality of the molded parts and the mechanical behavior of the stent when subjected to compression between two plates. Finally, after a positive validation of the feasibility for injection molding of that kind of parts, were identified the main difficulties and have been suggested improvements for future molds designs and for the good performance of the injection molding process.

Keywords: *polymeric stent, injection molding, incorporated drug.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de <i>stent</i> (<i>stent igaki-tamai</i>).....	33
Figura 2- Representação de um vaso sanguíneo sendo submetido no procedimento de angioplastia com <i>stent</i> expansível por balão.	40
Figura 3 - Geometrias usadas por Lui et al para injetar os <i>stent</i> travamento automático.	42
Figura 4 - Mecanismo biológico da ISR.....	46
Figura 5- Entrega do <i>stent</i> no cateter, expansão por balão e posicionamento final, respectivamente.	47
Figura 6- Esforços comuns sofridos pelo <i>stent</i>	48
Figura 7 - Esquema do espaço circunferencial lateral do <i>stent</i> (acesso ao "ramo lateral")	49
Figura 8 - Desenho esquemático do <i>stent</i>	50
Figura 9 – Influência do comprimento de <i>hc</i> nas deformações plásticas de um <i>stent</i>	51
Figura 10 - Impacto da redução do comprimento dos anéis na flexibilidade	52
Figura 11 - Redução flexibilidade por formato dos links.	52
Figura 12 - Descrição das famílias de <i>stents</i>	52
Figura 13 - Geometria genérica usada por Grogan; Leen e Mchugh no estudo numérico <i>Absorbable Metallic Stent</i> - AMS	53
Figura 14 - Estrutura química da policaprolactona.....	55
Figura 15 - Mecanismo de reabsorção da PCL.....	56
Figura 16 - Estrutura química do PE.	56
Figura 17 – Gráfico mostrando as fases do processo da moldagem por injeção.....	57
Figura 18 - Representação do fluxo do fundido.....	59
Figura 19- Molde em resina epóxi com cavidade bipartida.....	62
Figura 20 - Processo de obtenção de moldes por vazamento de resina com reforçada.....	62
Figura 21 - Parte do molde onde se localiza o inserto cambiável.	63
Figura 22. Processo de fresamento.	65
Figura 23. Velocidade de corte e de avanço.	67
Figura 24. Profundidade axial e radial de corte.	67
Figura 25 - (a) Dados construtivos de uma ferramenta de fresamento de topo reto; (b) Ferramenta de topo esférico.....	68
Figura 26 - Fluxograma da sequência experimental	70
Figura 27 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico.....	71
Figura 28 - Base para parametrizar a geometria do <i>stent</i>	75
Figura 29 - Ilustração da aplicação da proporção áurea os segmentos do <i>stent</i>	76

Figura 30 - Alimentação em diafragma	77
Figura 31 - Ilustração do dimensionamento da alimentação em diafragma.....	77
Figura 32 - Alimentação retangular de superfície.....	78
Figura 33 - Injetora ARBURG 270S 250-70	79
Figura 34 - Planos de compressão na célula do <i>stent</i> :a) plano 1, b) plano 2 (DMA)	82
Figura 35- Comportamento típico de elasto-plásticos ideais.	82
Figura 36- Malha gerada.....	83
Figura 37 - Sequência de modelamento em CAD.....	85
Figura 38 - Unidade de repetição do <i>stent</i> (célula).	87
Figura 39 - Imagem CAD da lateral do <i>stent</i> com a mudança da espessura do perfil dos filetes.	88
Figura 40 - Anéis principais e <i>links</i> do <i>stent</i>	88
Figura 41- Geometria do <i>stent</i> mostrando a linha de partição do molde em duas cavidades.	89
Figura 42- Ilustração do CAD de uma das cavidades.	89
Figura 43 - Ilustração do núcleo ressaltando o "T"	90
Figura 44 - Modificação no "T" da o inserto da placa fixa a), vista em secção do inserto fixo b).	90
Figura 45 - Partes injetadas e elementos da injeção.....	91
Figura 46 - Raio da alimentação em diafragma modificado. (a) raio da literatura. (b) raio modificado.	91
Figura 47 - Pontos de injeção no <i>stent</i> num dos insertos.	92
Figura 48 - Dimensionamento dos pontos de alimentação do <i>stent</i>	92
Figura 49 - Ajuda para extração do núcleo.	93
Figura 50 - Insertos em resina e núcleo em alumínio.	94
Figura 51 - Insertos usinados em alumínio junto com o núcleo.....	94
Figura 52 - Molde em resina montando no porta molde na máquina injetora.	95
Figura 53 - Lote de <i>stents</i> com bucha moldados por injeção de PEBD em molde de alumínio.	95
Figura 54 - <i>Stent</i> moldado por injeção de PEBD em molde de alumínio....	96
Figura 55 - MEV <i>Stent</i> de PEBD puro.	97
Figura 56 - Estruturas cristalinas na bucha do PEBD.	97
Figura 57 – Micrografia ótica da camada congelada na bucha do PEBD... 98	
Figura 58 – Micrografia ótica da secção transversal do <i>stent</i> de PEBD.	98
Figura 59 - Espectro de infravermelho do <i>stent</i> em PEBD.	99
Figura 60 - Difractogramas do <i>pellets</i> de PEBD e do <i>stent</i> de PEBD.....	100
Figura 61 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o <i>stent</i> de PEBD.	101
Figura 62 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o <i>stent</i> de PEBD.	101
Figura 63 – Ilustração da deformação da geometria do <i>stent</i> no plano 1. 102	

Figura 64 - Linhas de apoio das placas durante ensaio de compressão no plano 1 e 2 do <i>stent</i> .	102
Figura 65 – Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 obtidos no DMA e a simulação computacional para os <i>stents</i> de PEBD.	103
Figura 66 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do <i>stent</i> de PEBD no plano 1.	103
Figura 67 - Lenda das tensões da Figura 66.	104
Figura 68 - Ilustração de uma célula do <i>stent</i> em pé mostrando a integridade da coluna lateral do <i>stent</i> em PEBD.	104
Figura 69 - Ilustração dos segmentos medidos no <i>stent</i> .	105
Figura 70 - Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 obtidos no DMA e a simulação computacional para os <i>stents</i> de PEBD.	106
Figura 71 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do <i>stent</i> de PEBD no plano 2.	106
Figura 72 - Lenda das tensões da Figura 71	107
Figura 73 - MEV <i>Stent</i> de PEBD com 4% de fármaco.	108
Figura 74 – Análise de microscopia eletrônica e EDS para a matriz de PEBD pura e para os cristais do fármaco, mostrando presença de oxigênio nos cristais do fármaco.	108
Figura 75 – Micrografias óticas mostrando a camada congelada e esferulitos na bucha do PEBD com fármaco.	109
Figura 76 – Micrografias óticas da secção transversal do <i>stent</i> de PEBD com fármaco.	109
Figura 77 - Vista superficial do <i>stent</i> de PEBD com fármaco.	110
Figura 78 - Espectros de infravermelho do <i>stent</i> em PEBD e do <i>stent</i> de PEBD com fármaco.	111
Figura 79 - Difratograma dos <i>stents</i> de PEBD com e sem fármaco.	111
Figura 80 – Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o <i>stent</i> de PEBD com fármaco (PEF).	112
Figura 81 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o <i>stent</i> de PEBD com fármaco (PEF).	113
Figura 82 - Grupo de <i>stents</i> com bucha moldados por injeção de PCL em molde de alumínio.	113
Figura 83 - <i>Stent</i> moldado por injeção de PCL em molde de alumínio.	114
Figura 84 – Micrografias eletrônicas de varredura do <i>stent</i> de PCL pura.	114
Figura 85- Análise de microscopia eletrônica e EDS para o <i>stent</i> em PCL pura.	115
Figura 86 – Micrografia ótica mostrando a camada congelada da bucha do <i>stent</i> de PCL.	115
Figura 87 – Micrografia ótica da secção transversal do <i>stent</i> em PCL.	116
Figura 88 – Espectro de infravermelho do <i>stent</i> em PCL.	116

Figura 89 - Difractograma de raios x dos pellets usados e do <i>stent</i> fabricados em PCL por moldagem por injeção.....	117
Figura 90 – Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o <i>stent</i> de PCL.	118
Figura 91 - Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 obtidos no DMA e a simulação computacional para os <i>stents</i> de PCL.	118
Figura 92 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do <i>stent</i> de PCL no plano 1.	119
Figura 93 - Lenda das tensões da Figura 92.....	119
Figura 94 - Ilustração de uma célula do <i>stent</i> em pé mostrando a deformação da coluna lateral do <i>stent</i> em PCL.	120
Figura 95 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o <i>stent</i> de PCL.	121
Figura 96 – Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 obtidos no DMA e a simulação computacional para os <i>stents</i> de PCL.	122
Figura 97 - Distribuição de tensões na compressão do <i>stent</i> da PCL no plano 2.	122
Figura 98 - Lenda das tensões da Figura 97.....	122
Figura 99 - <i>Stent</i> moldado por injeção de PCL com fármaco em molde de alumínio.	123
Figura 100 - MEV <i>stent</i> de PCL com fármaco	124
Figura 101 – Análise por microscopia eletrônica e EDS do <i>stent</i> de PCL com fármaco.	125
Figura 102 – Imagens de microscopia ótica de transmissão da congelada na bucha do <i>stent</i> de PCL com fármaco.	126
Figura 103 - Imagens de microscopia ótica da superfície do <i>stent</i> de PCL com fármaco.	126
Figura 104 – Espectros de infravermelho do <i>stent</i> em PCL e do <i>stent</i> em PCL com Fármaco.	127
Figura 105 – Difratogramas dos <i>stents</i> de PCL com fármaco (PCLF) e sem fármaco (PCL).	127
Figura 106 – Curva força versus deslocamento para o ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o <i>stent</i> de PCL com fármaco (PCLF). .	128
Figura 107 - Geometrias testes de usinagem Al.....	143
Figura 108 - Ensaio de usinagem em alumínio.....	144
Figura 109 - Plano do núcleo do <i>stent</i>	147
Figura 110 - Difractograma do ácido acetilsalicílico.	149
Figura 111- Fluxograma do algoritmo genético com variáveis contínuas	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Stents poliméricos em andamento.....	44
Tabela 2 - Parâmetros de corte para resina.....	72
Tabela 3 - Ferramentas usadas na usinagem dos moldes	72
Tabela 4 - Parâmetros de corte para alumínio	73
Tabela 5 – Requisitos de projeto para o stent, molde e materiais	74
Tabela 6 - Parâmetros programados na máquina injetora	79
Tabela 7- Propriedades mecânicas do PCL.....	83
Tabela 8 - Propriedades mecânicas do PEBD	83
Tabela 9 - Evolução do conceito da célula do stent	86
Tabela 10 - Parâmetros do ensaio de usinagem em alumínio.....	145
Tabela 11 - Critérios para o dimensionamento de canais de alimentação segundo o material usado	151

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3DP	Impressora 3D
AMS	<i>Absorbable metallic stent</i>
BMS	<i>Bare metal stent</i>
CAD	Desenho Auxiliado por Computador/ <i>Computer Aided Design</i>
CAE	Engenharia Auxiliada por Computador/ <i>Computer Aided Engineering</i>
CAM	<i>Computer Aided Manufacturing</i>
CIMJECT	Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes de Plástico Injetado
DAPT	<i>Dual antiplatelet therapy</i>
DES	<i>Drug eluting stent</i>
DRx	Difração de raios x
EDS	Energia Dispersiva de Raios X
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FEA	<i>Finite Element analyzes</i>
FMD	Moldagem por fusão e deposição
IR	Poli-isopreno
ISA	<i>Incomplete stent apposition</i>
ISR	<i>In stent restenosis</i>
LCM	Laboratório de Caracterização de Materiais
LCME	Laboratório Central de Microscopia Eletrônica
LDPE	<i>Low Density polyethylene</i>
LEBm	Laboratório de Engenharia Biomecânica
LMP	Laboratório de Mecânica de Precisão
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
PCL	Policaprolactona/ <i>Polycaprolactone</i>
PE	Polietileno
PEAD	Polietileno de alta densidade
PEBD	Polietileno de baixa densidade
PLA	Poliácido láctico
PLGA	Ácido poliláctico co-glicóico
POLICOM	Laboratório de Polímeros e Compósitos
PP	Polipropileno
RM	Ressonância Magnética
SL	Estereolitografia
SLS	Sinterização seletiva a laser

ST	<i>Stent thrombosis</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UHMWPE	<i>Ultra high molecular weight polyethylene</i>
USICON	Laboratório de Usinagem e Comando Numérico

LISTA DE SÍMBOLOS

a	Área do vaso
A	Altura
a_e	Profundidade radial de corte
a_p	Profundidade axial de corte
dH	Diâmetro dos anéis do <i>stent</i>
f_z	Avanço por dente
G	Módulo de força cortante
h_c	Comprimento da parte reta dos anéis do <i>stent</i>
L	Largura
L_{stent}	Comprimento total do <i>stent</i>
m	Área do <i>stent</i> em contato com o vaso
Mn	Peso Molecular
P	Profundidade
r_e	Raio do gume da ferramenta
R_{stent}	Raio externo do <i>stent</i>
Tg	Temperatura de transição vítrea
Tm	Temperatura de fusão
V_c	Velocidade de corte
V_f	Velocidade de avanço
w_{strut}	Largura do perfil do <i>stent</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	33
2.	OBJETIVOS	37
2.1	OBJETIVO GERAL	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	37
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	39
3.1	<i>STENTS</i>	39
3.1.1	<i>Stents</i> expansíveis por balão	46
3.1.2	Geometria	50
3.2	BIOMATERIAIS.....	53
3.3	POLÍMEROS BIOMÉDICOS	54
3.4	MOLDAGEM POR INJEÇÃO	57
3.4.1	Variáveis de controle geral de processo.....	58
3.4.2	Variáveis de processo da máquina injetora.....	59
3.5	FERRAMENTAL RÁPIDO	61
3.6	MICROFRESAMENTO DE MOLDES PARA INJEÇÃO	64
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	69
4.1	SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL	69
4.2	POLÍMEROS E FÁRMACO UTILIZADOS.....	70
4.3	FABRICAÇÃO DE MOLDE EM RESINA EPOXI	71
4.4	FABRICAÇÃO DE MOLDE EM ALUMÍNIO	73
4.5	DESENVOLVIMENTO DA GEOMETRIA DO STENT.....	73
4.6	MOLDAGEM POR INJEÇÃO	78
4.7	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	80
4.8	MICROSCOPIA ÓPTICA	80
4.9	ESPECTROSCOPIA POR INFRAVERMELHO	81
4.10	DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX).....	81
4.11	RESISTÊNCIA A COMPRESSÃO E SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO MECÂNICO	81
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
5.1	PROJETO INICIAL DO STENT	85
5.2	FABRICAÇÃO DO MOLDE PARA STENTS	89
5.3	MOLDAGEM DOS STENTS DE PEBD.....	95
5.3.1	Microscopia eletrônica de varredura.....	96
5.3.2	Microscopia óptica.....	97
5.3.3	Espectroscopia de infravermelho	98
5.3.4	Difração de raios x	99
5.3.5	Comportamento sob compressão e simulação computacional	100

5.4	MOLDAGEM DOS STENTS DE PEBD COM FÁRMACO.....	107
5.4.1	Microscopia eletrônica de varredura	107
5.4.2	Microscopia óptica.....	109
5.4.3	Espectroscopia de infravermelho	110
5.4.4	Difração de raios X	111
5.4.5	Resistência à compressão	111
5.5	MOLDAGEM DOS STENTS DE PCL.....	113
5.5.1	Microscopia eletrônica de varredura	114
5.5.2	Microscopia óptica.....	115
5.5.3	Espectroscopia de infravermelho	116
5.5.4	Difração de raios X	117
5.5.5	Comportamento sob compressão e simulação computacional	117
5.6	MOLDAGEM DOS STENTS DE PCL COM FÁRMACO.....	123
5.6.1	Microscopia eletrônica de varredura	123
5.6.2	Microscopia óptica.....	125
5.6.3	Espectroscopia de infravermelho	126
5.6.4	Difração de raios X	127
5.6.5	Resistência à compressão	128
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
7.	CONCLUSÃO	131
8.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	133
	REFERÊNCIAS	135
	APÊNDICE A	143
	APÊNDICE B –	147
	APÊNDICE C	149
	ANEXO 1	151
	ANEXO 2	153

1. INTRODUÇÃO

A obstrução de vasos sanguíneos devido à deposição de gordura junto com outros elementos como células endoteliais provoca dificulta o fluxo sanguíneo fisiológico (BASNETT; ROY, 2010; PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012). O procedimento de desobstrução do vaso é chamado de angioplastia e consiste na introdução de um balão polimérico de folha enrolada ao redor de um tubo para inserção e que é expandido dentro de um vaso (PARK; LAKES, 2007), visando manutenção da desobstrução do vaso após a intervenção e restabelecimento do fluxo normal do vaso (BASNETT; ROY, 2010).

Os dispositivos de suporte do vaso são denominados *stents* e podem ser definidos como próteses tubulares fabricadas em ligas metálicas ou polímeros e cortadas em forma de malha (Figura 1). Sua principal função é impedir diminuições significativas no diâmetro de vasos ou ductos, geralmente ocasionados por obstruções, evitando assim uma restrição parcial ou total do fluxo no seu interior. Mais de um milhão de *stents* são implantados anualmente no mundo (KEEDY; FENG, 2012, p. 1).

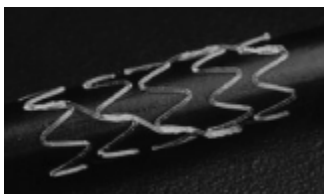


Figura 1 - Exemplo de *stent* (stent igaki-tamai)

Fonte: (NISHIO et al., 2012)

Um Doutor em radiologia vascular pela Universidade do Texas, Julio Palmaz fez a primeira concepção de *stent* e surgiu quando ele teve a idéia de colocar um elemento ao interior das artérias para reforçar a parede e manter o fluxo aberto. Junto com o Dr. Richard Schatz, Palmaz desenvolveu a primeira concepção de *stent* bastante utilizada até hoje para estudos, o *stents* de Palmaz-Schatz (Medscape, (2013, apud SAORIN, 2013, pag 16).

Embora o uso mais constante de *stents* seja em artérias carótidas, coronárias e ilíacas, eles são amplamente utilizados em

estruturas tubulares, como artérias e veias centrais, esôfago, cólon, traquéia, ureteres e ductos biliares.

Os *stents* são fabricados em vários materiais como: aço inoxidável, Nitinol (ligas de Titânio e Níquel), Tântalo e ligas de Cromo-Cobalto (KEEDY; FENG, 2012, p. 2). Também são encontrados no mercado *stents* metálicos com recobrimento polimérico e fármaco incorporado.

São considerados *stents* farmacológicos de primeira geração aqueles constituídos de uma estrutura metálica que utiliza uma camada polimérica para fixar o fármaco na superfície do *stent* (DES, *drug eluting stents*) (ABIZAID; COSTA, 2010; KHAN; FARAH; DOMB, 2012; PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012). Os *stents* de segunda geração são também estruturas metálicas recobertas com polímeros mais biocompatíveis do que os de primeira geração diminuindo a ocorrência de reações adversas devido a presença desse polímero no corpo. Atualmente estão sendo desenvolvidos *stents* metálicos ou poliméricos em material reabsorvível com ou sem a presença de fármaco. Esses *stents* são considerados de terceira geração e estão em via de testes de aprovação nos órgãos reguladores como a FDA (*Food and Drug Administration*).

Mesmo ocupando a maior fração do mercado atual os *stents* metálicos possuem complicações geradas pela sua permanência no corpo humano no longo prazo, podendo produzir trombose (BASNETT; ROY, 2010). Além disto, existem problemas relacionados com tecnologias de imagem atuais, pois o metal do *stent* interfere nas imagens obtidas gerando artefatos que dificultam e/ou impedem a interpretação.

Isto despertou a busca por *stents* bioreabsorvíveis, poliméricos ou metálicos, capazes de ser absorvidos pelo organismo após exercerem sua função, evitando complicações no longo prazo. Os principais benefícios atribuídos aos *stents* poliméricos bioreabsorvíveis são:

- Menor reação inflamatória tecidual, (PARK; LAKES, 2007).

- Possibilidade de fabricação dos chamados *stents* farmacológicos, que podem ser revestidos por medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores (BASNETT; ROY, 2010; KHAN; FARAH; DOMB, 2012).
- Precisão no controle da cinética de liberação do medicamento (dose e tempo); (LIU et al., 2010; PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012).
- A degradação in vivo do material pode levar desde uns poucos meses até um par de anos. Dessa forma se torna redundante uma segunda intervenção que, de outra maneira, poderia ser necessária para sua retirada; (BASNETT; ROY, 2010).
- Os raios-x pós-operatórios e imagens de RM (Ressonância Magnética) não apresentam sombra alguma (como acontece com metais), facilitando assim o monitoramento do processo curativo; (PARK; LAKES, 2007).

Segundo Abizaid e Costa (2010), a utilização de polímeros bioreabsorvíveis para a fabricação destes dispositivos médicos permite, além de cumprir uma função primária (no caso dos *stents* a desobstrução da artéria), a liberação controlada de um fármaco. Vários tipos de polímeros bioreabsorvíveis, como o Polilático (PLA) ou a Policaprolactona (PCL) vêm sendo usados em aplicações biomédicas tais como: fios de suturas, implantes ortopédicos, arcabouços para regeneração de tecidos e suporte para a liberação controlada de fármaco, (BASNETT; ROY, 2010; KANG; YOON; KIM, 2011). O uso de um ou de outro depende de diferentes fatores com o tempo de reabsorção do material, as propriedades mecânicas do material, interação entre a matriz polimérica e o fármaco, ou, o método de processamento dele.

Existem duas linhas desenvolvimento bem definidas para os *stents*, a primeira são os expansíveis com balão que são precarregados num cateter-balão de angioplastia antes de ser inserido e posicionado no vaso e, a segunda, são os *stents* autoexpansíveis que são comprimidos dentro de um cateter de entrega e depende de retorno elástico do projeto de *stent* para atingir a expansão final (MOORE; AHN, 2011).

As principais dificuldades associadas com a tecnologia de *stents* poliméricos bioreabsorvíveis estão relacionadas às características mecânicas restritas dos polímeros, a exigência de estudos clínicos extensos para validação do produto médico e o custo associado.

É relevante investigar métodos de fabricação mais rentáveis, como a moldagem por injeção de polímeros bioreabsorvíveis com fármaco, para fazer com que esses dispositivos médicos com alto valor agregado sejam mais acessíveis à população desonerando os sistemas de saúde (CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS, 2010). A moldagem por injeção de polímeros é um processo de fabricação de grande escala que permite a fabricação de produtos com geometria complexa em diferentes materiais e misturas destes. Este trabalho é prospectivo e visa responder a uma pergunta, é possível injetar a geometria complexa de um *stent* expansível por balão com e sem fármaco incorporado?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Esse trabalho tem como objetivo geral investigar a viabilidade para a fabricação de um *stent* polimérico com fármaco incorporado pelo processo de moldagem por injeção.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Mapear as necessidades e os requisitos adequados para as geometrias de *stents* através de pesquisa na literatura e análise de produtos existentes.
- Definir uma geometria de *stent* que satisfaça os requisitos de projeto identificados bem como requisitos de fabricação.
- Projetar e fabricar por usinagem os moldes protótipos para injeção do *stent* em resina epóxi e em alumínio.
- Selecionar os materiais poliméricos e o fármaco a serem injetados para o trabalho, bem como as condições de processamento que possibilitem a moldagem por injeção dos *stents*.
- Ensaiar e validar os moldes protótipos em resina e em alumínio bem como otimizar o processo de injeção dos polímeros selecionados.
- Fabricar por moldagem por injeção *stents* com polímeros puros e com misturas de polímero e fármaco.
- Analisar a morfologia e as propriedades mecânicas dos *stents* poliméricos moldados por injeção com e sem fármaco.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 STENTS

A estenose é um estreitamento anormal de um tubo, orifício ou um canal do corpo (DICIONÁRIO MÉDICO, 2014). As obstruções dos canais corporais podem acontecer por diferentes motivos, por exemplo: uma reação inflamatória que obstrui a traquéia ou um cálculo que obstrui o conduto biliar. As doenças vasculares estão entre as causas mais significativas de morte no mundo (BASNETT; ROY, 2010; KEEDY; FENG, 2012). A deposição de gordura nos vasos sanguíneos junto com outros elementos como células endoteliais fazem com que o lúmen¹ na seção transversal fique menor (arteriosclerose²), essa diminuição provoca uma obstrução no fluxo sanguíneo e, com isso, a quantidade de oxigênio transportada pelo corpo é reduzida, que por sua vez não supre a demanda necessária.

Segundo Murphy et al.,(2003) e Pant; Bressloff; Limbert, (2012) um *stent* é uma armação ou dispositivo suporte em forma tubular que auxilia a abertura dos vasos sanguíneos obstruídos e suporta as paredes, de modo a permitir a passagem da corrente sanguínea novamente. Segundo Puranik; Dawson; Peppas (2012), um *stent* é um cilindro oco que é implantado colapsando-o e levando-o até o local para posterior expansão usando um balão de angioplastia.

Existem dois tipos diferentes de *stents*, os primeiros são aqueles que são comprimidos e colocados dentro de um cateter para logo ser levados até o local da doença onde se auto-expandirão e amoldarão no vaso sós , os segundos são expansíveis por balão, quer dizer, que são *crimpados* sobre um balão e só se expande quando o balão é inflado aumentando então de tamanho, ficando livres de qualquer força externa para mantê-lo *crimpado*, como o apresentado na Figura 2, as propriedades dos materiais com os quais estão fabricados lhes permitem voltar na forma original. A Figura 2 também mostra o uso de *stents* expansível por balão no caso da arteriosclerose.

¹Lúmen: unidade de fluxo luminoso.

²Arteriosclerose: endurecimento patológico dos tecidos arteriais.

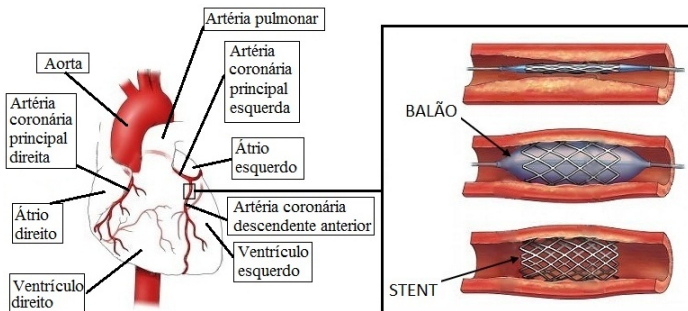


Figura 2- Representação de um vaso sanguíneo sendo submetido no procedimento de angioplastia com *stent* expansível por balão.

Fonte: www.colombiacorazon.com/images/angioplastia2.jpg (Modificada pelo autor)

Os *stents* começaram a ser mais pesquisados a partir de 1980, como um elemento para reforçar as paredes de vasos obstruídos (PARK; LAKES, 2007). No início os *stents* eram apenas metálicos, hoje em dia são conhecidos como BMS (*Bare Metal stent*), contudo, esses eles vinham apresentando altas taxas de restenose, fenômeno também conhecido como ISR (*In stent restenosis*) que é a obstrução de 50% ou mais do diâmetro do vaso causado pela excessiva proliferação celular no segmento onde foi colocado o *stent*. Esse fato motivou os pesquisadores em acharem novas formas de fabricá-los, assim surgiram os DES (*Drug eluting stents*), ou *stents* com liberação de fármaco para minimizar problemas colaterais. Eles consistem normalmente em três componentes: a plataforma do *stent*, o revestimento do *stent* e o agente terapêutico (KHAN; FARAH; DOMB, 2012). A introdução dos DES aconteceu em 2002 e revolucionou a prática da intervenção coronária percutânea (*percutaneous coronary intervention*, PCI, em inglês) reduzindo de forma considerável as taxas de restenose se comparados com os BMS (GARG; BOURANTAS; SERRUYS, 2013).

Os DES de primeira geração, aprovados em 2003 pela FDA, estavam focados na eliminação da restenose, objetivo que foi atingido com sucesso, mas a biocompatibilidade dos polímeros utilizados como meio de entrega do fármaco fez com que houvesse

endotelização³ retardada levando a geração de coágulos no longo prazo, além respostas inflamatórias prolongadas e toxicidade no local. Também foram identificados problemas com a homogeneidade do revestimento com o fármaco chegando assim a uma distribuição do fármaco errática e, delaminação do polímero na hora da expansão com o balão (ABIZAID; COSTA, 2010; KHAN; FARAH; DOMB, 2012; PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012).

Os DES de segunda geração foram aprovados pela FDA em 2008, já demonstraram ser mais seguros e pelo menos são igual de eficazes quando comparados com os de primeira geração (GARG; BOURANTAS; SERRUYS, 2013). Contudo, eles continuam tendo polímeros como meios para carregar e liberar o fármaco, e ainda não é comprovado que esses polímeros possam permanecer inertes ou estáveis dentro do organismo por períodos prolongados de tempo (KHAN; FARAH; DOMB, 2012), uma vez que a função do polímero acaba quando o fármaco é liberado.

Na atualidade estão sendo pesquisados os que seriam os DES de terceira geração que envolvem os BMS livres de polímeros, *stents* metálicos e poliméricos bioreabsorvíveis (*Absorbable Metallic Stent* - AMS e *Bioreabsorbable Stent* - BRS), BMS com diferentes tipos de revestimentos e, baseados em ácidos nucleicos (KHAN; FARAH; DOMB, 2012; PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012).

Os DES bioreabsorvíveis são classificados em dois subgrupos, os metálicos corrosíveis como os em magnésio e os poliméricos hidrolisáveis como os em PLA. Segundo Garg e Serruys(2010) os DES bioreabsorvíveis apresentam vantagens sobre os BMS ou os BMS revestidos farmacologicamente, essas vantagens são reduções potenciais de ST (*stent thrombosis*) porque a liberação do fármaco e o suporte para as paredes do vaso são fornecidos até o momento que esse cura.

Com a bioreabsorção do material do *stent* são eliminados os iniciadores para um processo de ST como a não endotelização do

³ Endotelização: Cicatrização mediante o recobrimento de células endoteliais.

stent. A ausência desses materiais também ajuda a reduzir a necessidade de DAPT (*Dual antiplatelet therapy*) e diminui o risco de complicações por sangramentos. Fisiologicamente, ausência de uma estrutura rígida, facilitada a vasoção do vaso, o alargamento luminal tardio e a remodelação expansiva tardia. A ausência de uma estrutura rígida facilita ainda procedimentos posteriores como PCI ao não ter restrições nos locais onde estava o *stent*.

Um material polimérico ideal para um DES é aquele que não gera coágulos, reações inflamatórias, toxicidade celular e que fomenta a restauração do vaso por endotelização (KHAN; FARAH; DOMB, 2012). Existem pesquisas sobre a fabricação de *stents* em material polimérico utilizando o processo de moldagem por injeção.

Liu et al. (2010) injetaram um *stent* em policaprolactona com peso molecular de (Mn) de 80000 da Sigma Aldrich, USA. Esse *stent* foi injetado em duas configurações, Figura 3, ele trava automaticamente quando é expandido pelo balão devido a restrições geométricas colocadas no projeto.

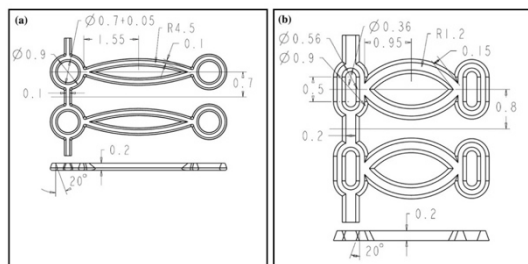


Figura 3 - Geometrias usadas por Lui et al para injetar os *stent* travamento automático.

Fonte: (LIU et al., 2010)

Também foi colocado nele um recobrimento de PLGA/Paclitaxel aplicado em camadas de *spray*. Este *stent* mostrou comportamento mecânico semelhante os *stents* metálicos quando comprimido até um 10% de seu diâmetro e a resistência não se modificou com a adição do recobrimento farmacológico. A geometria b mostrou ter melhor comportamento mecânico e os

stents conseguiram liberar altas concentrações do fármaco durante mais de 60 dias. Notou-se que a liberação de fármaco pode ser modulada mudando o número de camadas do recobrimento e a quantidade fármaco incorporado (LIU et al., 2011).

Marques et al. (2013) pesquisaram as reações e/ou modificações numa blenda de ácido polilático co-glicoico e poliisopreno (PGLA/IR) e as possíveis interações causadas pelo solvente (cloroformo) usado para fazer a blenda. Além disso, pesquisaram a influência nas propriedades mecânicas por causa da adição de IR na procura de atingir pelo menos uma blenda parcialmente miscível. Marques et al. (2013) injetaram um *stent* numa ração da blenda de 60/40 para traquéia que foi colocado em um coelho na unidade do hospital de clínicas da cidade de Porto Alegre-RS, Brasil.

Atualmente, existem alguns *stents* que estão liberados para uso em humanos. A Tabela 1, mostra alguns deles, o material da estrutura, o recobrimento, o fármaco incorporado, forma de raio-opacidade, a espessura da estrutura, o tempo de reabsorção e o estudo clínico no qual se encontram.

Tabela 1 - *Stents* poliméricos em andamento

<i>Stent</i> (Fabricante)	Material da estrutura	Recobrimento	Fármaco incorporado	Raio opacidade	Espessura da estrutura (µm)	Tempo de reabsorção (meses)	Estudo clínico
Absorb® BVS 1.0 (Abbott Laboratories Corporation, Abbott Park, IL, USA)	PLLA	PDLLA	Everolimus	Marcador	156	24	ABSORB cohort A*
Absorb® BVS 1.1 (Abbott Laboratories Corporation)	PLLA	PDLLA	Everolimus	Marcador	156	24	ABSORB cohort B*
Amaranth BRS (Amaranth Medical, Inc., Mountain View, CA, USA)	PLLA	Nenhum	Nenhum	Marcador	150–200	12	Avaliação pre-clínica
ART 18Z (Arterial Remodeling Technologies)	PLLA	Nenhum	Nenhum	Nenhum	170	18	ARTDIVA
DESolve® (Elixir Medical, Corporation, Sunnyvale, CA, USA)	PLLA	PLLA	Myolimus ou novolimus	Marcador	150	12–24	DESOLVE
Xinsorb BRS™ (Huaan Biotechnology Group, Laiwu, China)	PLLA, PCL, PLGA	NA	Sirolimus	Marcador	160	NA	Avaliação pre-clínica
Igaki-Tamai® (Kabushikikaisha Igaki Iryo Sekkei, Kyoto, Japan)	PLLA	Nenhum	Nenhum	Marcador	170	24–36	Estudo Igaki-Tamai ‡
On-ABS (OrbusNeich Medical, Inc., Ft Lauderdale, FL, USA)	PLLA, PDLLA, PCL	NA	Sirolimus	Marcador	150	NA	Avaliação pre-clínica
REVA Gen (REVA Medical, Inc., San Diego, CA, USA)	Tyrosine-derived polycarbonate polymer	Nenhum	Paclitaxel	Estrutura	200	48	RESORB
ReZolve® (REVA Medical, Inc., San Diego, CA, USA)	Tyrosine-derived polycarbonate polymer	Nenhum	Sirolimus	Estrutura	114–228	48	RESTORE
IDEAL™ biostent Gen I and Gen II (Xenogenics Corporation, Philadelphia, PA, USA)	Poly lactide anhydride mixed with a polymer of salicylic acid with a sebacic acid linker	Salicylate linked with adipic acid	Sirolimus	Estrutura	200	6-9	Gen I: WHISPER; Gen II: Avaliação pre-clínica

*CE marca para uso arterial coronário. †CE marca para uso periférico. Abreviações: CE, Conformidade Européia; NA, não aplica; PCL, poli(L-lactico-co-e-caprolactona); PDLLA, poli(D-L-lactico); PLGA, poli(L-lactico-co glicólico); PLLA, poli(L-ácido lactico)

Fonte: (GARG; BOURANTAS; SERRUYS, 2013) (Modificada pelo autor)

Segundo Khan; Farah e Domb(2012) nos DES é possível usar quatro tipos de fármacos: os anti-inflamatórios, anti-proliferativos, anti-trombogênicos, imuno-supresivos e existem outras pesquisas que estão experimentando a incorporação de anti-corpos no *stent*. Estes fármacos interditam um ou mais caminhos para a geração de restenose.

A importância dos fármacos incorporados nos *stents* está na diminuição das respostas do corpo ao processo de colocação e de cura. Os dois principais problemas que podem acontecer depois da colocação de um DES são a restenose e/ou a geração de coágulos. O primeiro resulta principalmente de um mecanismo de resposta à lesão causado no vaso pela colocação do *stent* ou uma angioplastia (PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012). O segundo problema pode acontecer no curto prazo por problemas de colocação como mau posicionamento ou expansão inferior do *stent* e, no longo prazo, mais por patologias como atraso na cicatrização, endotelização não homogênea, respostas alérgicas, inflamação, nova aterosclerose ou uma disfunção vascular causada pelos fármacos cito - tóxicos ou cito - estáveis incorporados nos DES (GARG; BOURANTAS; SERRUYS, 2013).

Segundo Puranik; Dawson e Peppas(2012), a colocação de um BMS dentro do vaso gera principalmente crescimento da íntima, provenientes da proliferação de células musculares lisas. No longo prazo, o contato do BMS com o vaso gera uma resposta inflamatória severa produzindo hiperplasia neo-intimal.

A Figura 4 mostra as camadas de um vaso: o endotélio que é a camada superficial e protetora, a íntima, a túnica média e a adventícia. Também exemplifica o mecanismo biológico que acontece na colocação de um BMS, primeiro a força para colocação esmaga as células endoteliais (desendotelização) e gera uma lesão no vaso, essa lesão faz com que fatores de crescimento sejam liberados e gerem migração e proliferação de células da túnica média para a íntima. A desendotelização dispara uma resposta inflamatória pelas citocinas liberadas pelas células musculares lisas que somadas aos leucócitos e plaquetas aumentam a proliferação celular e se tornam num ciclo vicioso, envolvendo o *stent* e obstruindo o vaso.

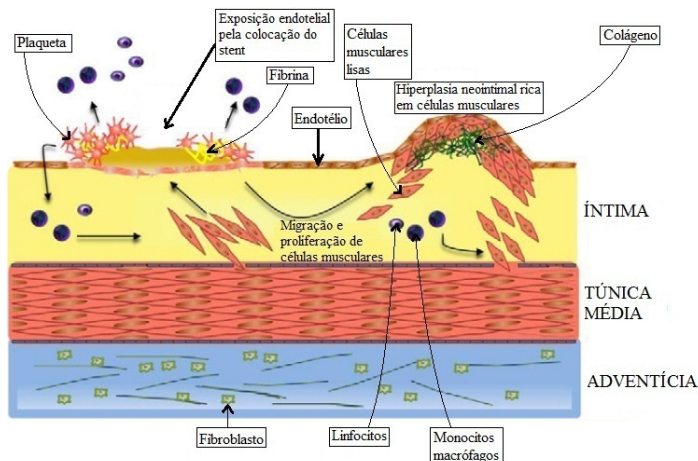


Figura 4 - Mecanismo biológico da ISR

Fonte: (PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2012)(Modificada pelo autor)

3.1.1 Stents expansíveis por balão

Os *stents* expandidos por balão passam por inúmeras solicitações antes e após sua instalação no local de atuação e, devido a isso, precisam ser projetados para suportar estes esforços sem danos que possam inviabilizar seu uso ou rompimentos que possam causar consequências graves no paciente.

O sistema de entrega e instalação no interior do vaso produz as maiores solicitações pela qual esta classe de *stent* são submetidos durante sua vida. Na Figura 5 são mostradas as principais fases da entrega e fixação do *stent* no vaso, sendo elas o *crimpado* do *stent* no balão, posterior expansão radial do *stent* pelo balão para ser fixado e o posicionamento no local de atuação.

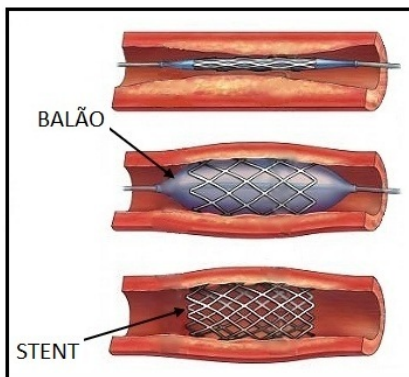


Figura 5- Entrega do *stent* no cateter, expansão por balão e posicionamento final, respectivamente.

Fonte: www.colombiacorazon.com/images/angioplastia2.jpg (Modificada pelo autor)

O Stent precisa ser flexível o suficiente para que possa conseguir realizar curvas no trajeto sem sofrer grandes deformações plásticas no *stent* que possam afetar a geometria final.

No momento do *stent* ser expandido sofrerá grandes deformações plásticas e deverá suportá-las sem se romper ou deformar para viabilizar seu uso. O diâmetro da expansão deve ser previsto o melhor possível para evitar esforços excessivos sobre a parede do vaso no caso de usar um diâmetro maior ou uma colocação incompleta por um diâmetro menor.

Duas propriedades devem ser mensuradas na etapa de expansão do *stent* para prever as suas dimensões depois da implantação. A primeira é o recuo radial elástico que se refere à diminuição do diâmetro do *stent* por causa do retorno elástico deste depois da retirada da carga de expansão. A segunda é o encurtamento longitudinal que acontece quando o diâmetro deste aumenta.

A deformação plástica que sofre o *stent* fixa-o no local da obstrução, suportando o vaso, abrindo o lúmen e permitindo o fluxo normal. O *stent* precisa ser forte o suficiente para suportar as solicitações mecânicas exercidas pelo vaso sobre ele. A Figura 6 apresenta tipos de esforços que os *stents* podem sofrer.

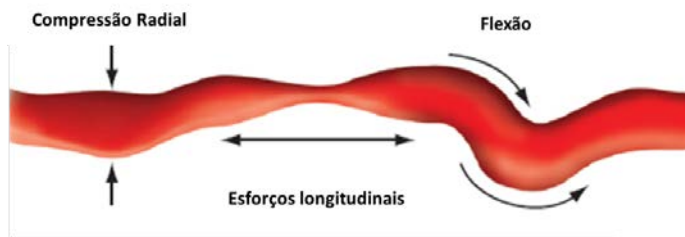


Figura 6- Esforços comuns sofridos pelo *stent*

Fonte: (GORE MEDICAL, 2013) (Modificada pelo autor)

Os stents podem-se classificar segundo o local onde eles serão implantados, sendo periféricos ou torácicos. Os periféricos situam-se nos vasos que levam o sangue aos braços e pernas e, os torácicos situam-se no tórax. Ambos os stents sofrem os mesmos tipos de solicitações, mas os torácicos as sofrem com menor intensidade, pois não têm ângulos de movimentação altos.

Não é raro que um paciente precise ser submetido a mais de uma cirurgia de colocação de *stents* e, provavelmente o novo *stent* terá de passar pelo local onde já foi colocado um. Esse novo procedimento pode exercer uma força no sentido de tirá-lo do posicionamento correto. É por isso que a resistência longitudinal é um requisito importante.

Finalmente, o *stent* precisa de alta flexibilidade para conseguir chegar no local da instalação sem sofrer grandes deformações permanentes. Este requisito é mais crítico ainda quando se trata de stents periféricos, pois os braços e as pernas deformam-se em ângulos superiores a 90° nas proximidades das junções.

As duas funções consideradas como as mais importantes dos *stents* são então: permitir o fluxo sanguíneo normal e prevenir a restenose⁴(BASNETT; ROY, 2010). As características ideais para um *stent*, segundo Park e Lakes (2007), são: alta resistência dos anéis para resistir o recuo arterial, flexibilidade longitudinal para

⁴ Restenose: É o estreitamento da artéria, causado por um crescimento anormal da parede do vaso.

passar por locais difíceis e bifurcações, ter alta elasticidade quando for comprimido e colocado dentro do catéter, sofrer uma mínima ou nenhuma modificação depois de ser colocado, dar acesso ao ramo lateral (perímetro formado entre os perfis dos anéis principais e os *links*, Figura 7), alto quociente de expansão para entrar nos cateteres ou passar por espaços com restenose pequenos demais, gerar pouca ou mínima hiperplasia⁵ de íntima⁶, não induzir coágulos, ser resistente à fadiga e ser biocompatível e de fácil visualização com imagens médicas.

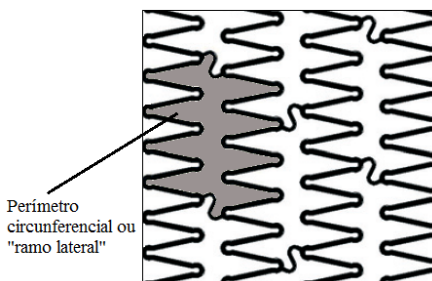


Figura 7 - Esquema do espaço circunferencial lateral do *stent* (acesso ao "ramo lateral")

Fonte: (LEMONS et al., 2007)(Modificada pelo autor)

Segundo Pant *et al.* (2012) alta resistência radial para suportar as paredes do vaso depois da expansão do balão e alta flexibilidade para conseguir manobrar o stent durante a colocação, produzindo a mínimo lesão possível quando colocado e expandido no local, são características fundamentais para os *stents*. Especificamente para *stents* com liberação de fármaco, fornecer a quantidade indicada de fármaco no local é também um requisito fundamental. O trabalho de Pant *et al.* (2012) indica que a hiperplasia está correlacionada de forma moderada com a agressividade da técnica de colocação do balão e que a formação de nova íntima (neointima) é dependente da lesão arterial e a reação inflamatória.

Os requisitos apresentados anteriormente referem-se a fatores mecânicos que não levam em conta outros requisitos que

⁵Hiperplasia: Proliferação celular anormal que origina inflamação.

⁶Íntima: Revestimento do vaso sanguíneo.

são importantes para o desenvolvimento de *stents* poliméricos bioreabsorvíveis tais como a taxa de perda de propriedades mecânicas produzidas pela absorção do material e o tempo de permanência no corpo.

3.1.2 Geometria

Diferentes aspectos na geometria influenciam o comportamento dos *stents* (Pant *et al.* (2012)), destacando-se a espessura, a largura do perfil (w_{strut} , Figura 8-a), o comprimento da parte reta do anéis (h_c , Figura 8-b) e a área de contato do *stent* com o vaso.

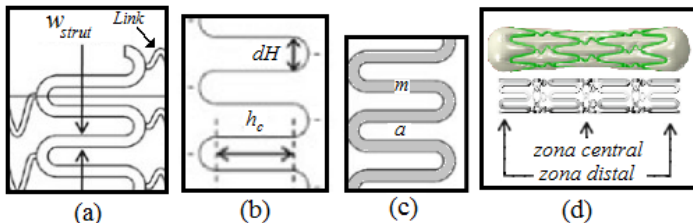


Figura 8 - Desenho esquemático do *stent*.

Fonte: (PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012) (Modificada pelo autor)

A largura do perfil (w_{strut}) e comprimento reto dos anéis (h_c) são os parâmetros que mais influenciam no projeto de um *stent* quando estão sendo avaliadas a flexibilidade, a liberação do fármaco e o recuo radial. Quanto maior a largura do perfil, maiores as tensões aplicadas na placa e no vaso, o que pode gerar uma reação inflamatória e/ou lesão maior na colocação, podendo causar restenose. Contudo, se existe uma área de contato maior, haverá maior liberação de fármaco.

Um dos efeitos indesejados na hora de colocar um *stent* é o *dogboning* (Figura 8-d) que é uma expansão maior na zona distal do *stent* comparado com a zona central. A razão de área de contato do *stent* (m , Figura 8-c) e a área do vaso (a) têm influência nesse fenômeno: quanto menor for a razão, menor o *dogboning*. Esse fenômeno pode provocar um mau posicionamento do *stent* (ISA⁷)

⁷ISA: é a falta de contato entre a estrutura do *stent* e a parede do vaso, ou uma parte dela.

no vaso e, em longo prazo, gerar coágulos (MORTIER et al., 2011).

Segundo Mortier et al. (2011), altas tensões aplicadas no vaso podem gerar lesões e ser um estímulo para a proliferação celular. Os mesmos autores afirmam que os *stents* tendem a provocar picos de tensão nos extremos, o que pode provocar restenose nestes locais.

O recuo radial é influenciado pela largura (w_{strut}) e por comprimento reto dos anéis (h_c), já que quando aumenta a largura do perfil são geradas mais deformações plásticas nas áreas circulares dos anéis o que faz com que o recuo seja reduzido. O comprimento reto dos anéis no *stent* (Figura 9) influencia o recuo, pois quanto maior o comprimento, menor seria a deformação plástica na parte circular dos anéis e, conseqüentemente ocorrerá um recuo maior. O contrario ocorrerá se o comprimento h_c diminui já que seriam geradas deformações plásticas maiores nas partes circulares diminuindo o recuo (PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012).

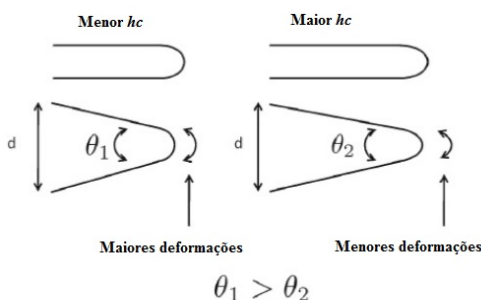


Figura 9 – Influência do comprimento de h_c nas deformações plásticas de um *stent*.

Fonte: (PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012)(Modificada pelo autor)

Adicionalmente, modificando-se o comprimento reto dos anéis pode-se modificar a flexibilidade do *stent* (Figura 10) (Lemos et al., (2007)).

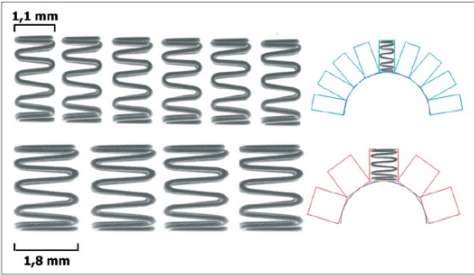


Figura 10 - Impacto da redução do comprimento dos anéis na flexibilidade

A literatura indica ainda que os links (Figura 8-a) que juntam os anéis do stent não devem ter mais de uma curva, pois pode acontecer de encostarem um no outro no caso de serem comprimidos e gerar redução da flexibilidade (Figura 11) (PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012).



Figura 11 - Redução flexibilidade por formato dos links.
Fonte: (PANT; BRESSLOFF; LIMBERT, 2012), (Modificada pelo autor)

Outro aspecto destacado na literatura é o tipo de configuração (famílias) do *stent*. Diferentes configurações influenciam de forma distinta a resistência à compressão longitudinal (Figura 12).

Em fase. Do pico a Vale	Fora de fase. Do pico a pico	Conector no meio	Deslocado. Do pico a pico

Figura 12 - Descrição das famílias de *stents*.
Fonte:(PRABHU et al., 2012) (Modificada pelo autor)

A primeira configuração da Figura 12, tem *links* retos do vale ao pico que oferecem resistência longitudinal suficiente; a segunda família oferece também suficiente resistência, embora exista contato entre os anéis; a terceira oferece resistência e evita o contato dos anéis; por ultimo, a quarta não oferece boa resistência (PRABHU et al., 2012). A falta de resistência longitudinal pode provocar um mau posicionamento do *stent* (GROGAN; LEEN; MCHUGH, 2012a). Também existe uma influência de forma moderada à resistência longitudinal em função do número de *links* que unem os anéis (PRABHU et al., 2012). A segunda configuração da Figura 12, por outro lado poderia causar lesões no vaso se fosse comprimido e alguma parte do vaso ficasse presa entre os anéis.

Uma geometria genérica de um *stent* metálico atual é apresentada na Figura 13.

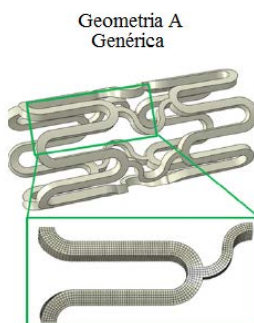


Figura 13 - Geometria genérica usada por Grogan; Leen e Mchugh no estudo numérico *Absorbable Metallic Stent - AMS*

Fonte: (GROGAN; LEEN; MCHUGH, 2012) (Modificada pelo autor)

3.2 BIOMATERIAIS

Os biomateriais são definidos como materiais de origem sintética ou natural que podem ser inseridos no corpo e são capazes de tratar, melhorar ou substituir tecidos, órgãos ou funções fisiológicas. Podem servir como veículo, matriz (suporte) ou como estimulador para crescimento de tecidos novos (RATNER; HOFFMAN, 2004; ZEPON, 2011).

Uma das preocupações com o uso de biomateriais é a toxicidade dos produtos da degradação do material (RATNER; HOFFMAN, 2004). Estes materiais não devem apresentar reações nocivas, carcinogênicas ou hipoalergênicas, por isso, para que possam ser utilizados em implantes precisam ser biocompatíveis com o ambiente no qual será empregado (KLAUSS, 2010). Além disso, precisam ser mecanicamente estáveis durante o tempo de interesse e não devem causar resposta inflamatória (DASH; CUDWORTH, 1998). A biocompatibilidade define-se como a habilidade de um material provocar uma resposta adequada por parte do tecido hospedeiro quando utilizado em uma aplicação específica (RATNER; HOFFMAN, 2004).

Os biomateriais são definidos e classificados segundo Vert et al. (1992):

- Biotoleráveis: Produzem uma reação inflamatória mínima no organismo anfitrião, tolerada por este devido a uma capa de tecido fibroso formada ao redor.
- Bioinertes: Possuem boa estabilidade química superficial, por isso quase não há grandes formações de tecido fibroso.
- Bioativos: São materiais que podem formar ligações químicas com a parte mineral óssea (ZEPON, 2011).
- Biodegradáveis: Sofrem degradação macromolecular e os sub-produtos podem ser eliminados do local de ação, mas continuam no organismo.
- Bioreabsorvíveis: Os materiais são degradados (*in vivo*) através da redução de tamanho e eliminados completamente por rotas metabólicas do organismo, sem efeitos colaterais residuais.
- Bioabsorvíveis: são aqueles que podem se dissolver em fluidos corporais sem ter rompimento de cadeias ou perda de massa molecular. Podem ser eliminados localmente, mas não necessariamente eliminados do organismo.

3.3 POLÍMEROS BIOMÉDICOS

Um polímero é uma macromolécula caracterizada por uma repetição de uma ou mais unidades, *meros*, unidas umas às outras

por ligações covalentes, em quantidades suficientes para fornecer um conjunto de propriedades que não variam acentuadamente com a adição ou remoção de uma ou algumas unidades (CANEVAROLO JR., 2006; PURE; CHEMISTRY, 1996). Pode-se deduzir que um polímero biomédico é uma macromolécula que têm uma ou várias unidades de repetição que lhe confere propriedades que não variam significativamente quando retiradas ou adicionadas unidades e, que é empregada para desenvolver uma função específica por um período de tempo definido em contato com sistemas biológicos.

Um dos polímeros biomédicos que estão sendo usados para desenvolver diferentes tipos de aplicações na medicina é a Policaprolactona (PCL). Pesquisas sobre engenharia de tecido ósseo, regeneração e crescimento celular, suturas reabsorvíveis e sistemas de liberação de fármaco são só algumas das possíveis aplicações (JIANG et al., 2012; KWEON et al., 2003).

A PCL apresenta uma T_g negativa e uma T_m de 60°C aproximadamente. A sua estrutura química é apresentada na Figura 14

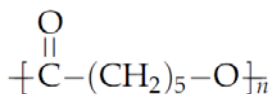


Figura 14 - Estrutura química da policaprolactona.
Fonte: (MARK, 1999)

A PCL é um poliéster linear alifático reabsorvível, semicristalino e sua degradação acontece em dois estágios: primeiro acontece um rompimento enzimático não hidrolítico dos grupos ester e depois sofre uma degradação intracelular tornando-se mais cristalina e com um peso molecular abaixo dos 3000 g/mol (LIU et al., 2011). Os subprodutos podem ser metabolizados pelo ciclo do ácido cítrico ou eliminados diretamente de forma renal. A degradação e reabsorção deste material acontecem devagar pois é um material higrofóbico e com alto grau de cristalinidade (KWEON et al., 2003). Na Figura 15 pode-se observar o esquema da degradação da PCL.

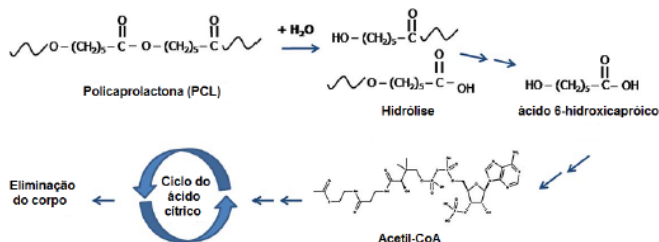


Figura 15 - Mecanismo de reabsorção da PCL.

Fonte: (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010)

Outro polímero médico muito utilizado é o polietileno (PE). O polietileno e seus copolímeros fazem parte do grupo das poliolefinas, que contêm apenas Carbono e Hidrogênio na sua composição atômica. A sua estrutura química do PEBD é mostrada na Figura 16.

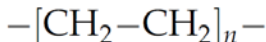


Figura 16 - Estrutura química do PE.

Fonte: (MARK, 1999)

Os polietilenos são termoplásticos que estão comercialmente disponíveis em maior proporção na forma de polietileno de baixa densidade (PEBD), polietileno alta densidade (PEAD) e polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE em inglês). Hoje em dia, o uso do polietileno na medicina é majoritário para o polietileno de ultra alto peso molecular em aplicações ortopédicas já que é um material que têm alta resistência ao desgaste.

O PEBD é um polímero também utilizado em aplicações biomédicas, é estável, inerte, não tóxico e não se degrada quando inserido em sistemas biológicos. O grau de cristalinidade no PEBD varia de 33-53% (MARK, 1999). Seus usos na área médica incluem odontologia, *stents* plásticos para o tratamento de estruturas biliares malignas, micro suturas usadas em ginecologia, dispositivos intra-uterinos anticoncepcionais, tiras em aumento de mama e implantes ortopédicos (AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY, 2007).

3.4 MOLDAGEM POR INJEÇÃO

Moldagem por injeção é um dos processos de manufatura mais empregados na indústria, utilizado para produzir peças a partir de polímeros. É muito empregado pelo fato de produzir peças a partir de material virgem em uma etapa só ou com poucos processos posteriores de acabamento (MICHAELI et al., 2001, p. 12). O processo de injeção de termoplásticos consiste na fusão do material na forma de grãos "*pellets*" ou pó por meio de um cilindro aquecido por resistências. A Figura 17 mostra algumas das fases do processo.

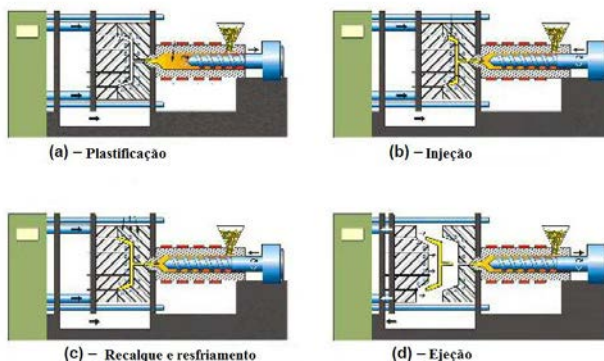


Figura 17 – Gráfico mostrando as fases do processo da moldagem por injeção.

Fonte: (VIEIRA, 2012) (Modificado pelo autor)

Dentro desse cilindro encontra-se uma rosca que plastifica o material com ajuda do atrito e do calor das resistências, para logo ser injetado dentro da cavidade (como um sistema cilindro-embolo) de um molde projetado com as dimensões do produto.

Segundo o Rosato *et al.* (2000), o processo de moldagem por injeção tem as seguintes etapas:

- **Plastificação**: Aquecimento e fusão do polímero no canhão.
- **Injeção**: Injeção do material fundido sob pressão controlada dentro da cavidade ou molde.
- **Recalque**: A pressão é mantida um tempo determinado, para evitar retorno do material desde a cavidade aos canais de alimentação e para compensar a diminuição do

volume na peça por causa da contração durante o resfriamento.

- Resfriamento: Tempo de espera suficiente da peça dentro do molde para ser extraída (no caso de um termoplástico) ou tempo de aquecimento (no caso de um termofixo).
- Ejeção ou liberação da peça: Abertura do molde para retirar a peça e, posterior fechamento do molde para começar um novo ciclo.

3.4.1 Variáveis de controle geral de processo

Todo processo possui variáveis globais que precisam ser ajustadas e/ou definidas para obter no final um produto que atenda as necessidades dos consumidores ou usuários. Propriedades físico-químicas poderiam mudar se as variáveis não fossem controladas. No caso da injeção as variáveis são (CAVALHEIRO, 2007):

- Temperatura de massa: É a temperatura em um local do material injetado em um momento determinado durante o ciclo, normalmente a temperatura do material dosado no canhão é tomada como referência e é conhecida como “temperatura de injeção”.
- Taxa de resfriamento: É a velocidade na qual a troca de calor é feita pela peça moldada e o molde, tem influência nas propriedades finais do produto injetado;
- Pressão na cavidade: É a pressão que sofre o material dentro da cavidade, normalmente é assumida como a pressão máxima atingida durante a moldagem. Ela tem influência na estabilidade dimensional das peças finais e tensões residuais;
- Velocidade de escoamento: Conhece-se também como velocidade de injeção, é a velocidade que tem o material ao preencher a cavidade. Se a velocidade de escoamento for alta demais pode gerar defeitos nas peças como degradação do material, marcas de queima nas peças e também empenamento no ponto de injeção, por conseguinte, falta de preenchimento no molde, pode gerar rechupes e tensões residuais. Quando lenta, pode ter formação excessiva de pele (camada congelada) e

produzir uma queda de pressão com empenamento e preenchimento incompleto da cavidade. A Figura 18 a seguir, mostra o comportamento de diferentes fatores do fluxo do material como a formação da camada congelada, o perfil de velocidade, temperatura e taxa de cisalhamento.

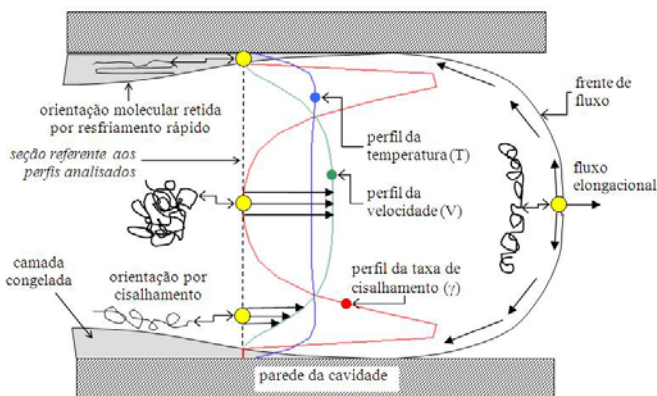


Figura 18 - Representação do fluxo do fundido.

Fonte: (CAVALHEIRO, 2007)

3.4.2 Variáveis de processo da máquina injetora

Para conseguir controlar as variáveis do processo, o operador deve controlar as variáveis da máquina, que por sua vez ajudarão a controlar as primeiras. As variáveis da máquina injetora que devem ser controladas para garantir a estabilidade do processo e a integridade do produto são (CAVALHEIRO, 2007):

- Velocidade de avanço do parafuso: O avanço do parafuso influenciará a velocidade de escoamento, e com isso, na taxa de cisalhamento e na temperatura da massa.
- Pressão de injeção/recalque: É a pressão no atuador mecânico que movimenta o parafuso da injetora axialmente. Em algumas máquinas essa pressão é referida a aquela pressão aplicada pela ponta do parafuso no material fundido dentro do canhão, em outras se refere à pressão do óleo no cilindro hidráulico.

- Comutação: É a transição entre a pressão de injeção (que é comandada pela velocidade programada) para a pressão de recalque (comandada pela pressão de recalque programada). O ponto de comutação pode-se programar por volume, tempo ou por pressão.
- Temperatura do cilindro de aquecimento: Influencia diretamente na temperatura da massa de material.
- Tempo de residência: Influencia na temperatura da massa e pode gerar degradação do material quando este reside por muito tempo dentro do canhão.
- Velocidade de rotação do parafuso: Influencia a temperatura da massa enquanto aumenta ou diminui o atrito.
- Temperatura do fluido de resfriamento do molde: Está relacionada com a troca de calor entre o molde e o material que está dentro. A variação de temperatura não deve ultrapassar os 5 graus centígrados entre a entrada do fluido de resfriamento no molde e a sua saída (regra de polegar).
- Vazão do fluido de resfriamento do molde: Tem a ver com a quantidade de fluido que entra e sai no sistema de resfriamento e a troca de calor entre o molde e o material que está na cavidade.
- Tempo de molde fechado: Tempo que deve ser atingido para a solidificação da peça e a ejeção da mesma.
- Contrapressão: É a pressão no atuador mecânico do parafuso oposta à pressão aplicada pelo material fundido na frente do parafuso. Esta pressão evita que o parafuso recue por conta da pressão do material fundido durante a etapa de dosagem.
- Cursor de dosagem: Modifica a quantidade de material dosado, aumentando o diminuindo o colchão de material fundido que fica no canhão.
- Tempo, posição ou pressão de comutação: Ponto de referência para passar da pressão de injeção à pressão de recalque.
- Força de fechamento: Força aplicada nas cavidades do molde para mantê-lo fechado e para impedir a fuga do material do molde durante a injeção, que por sua vez

possam gerar defeitos dimensionais o problemas no processo de produção.

3.5 *FERRAMENTAL RÁPIDO*

A busca por ter produtos poliméricos que satisfaçam as necessidades dos clientes, mantendo o baixo custo e a inovação, tem feito com que lotes de produtos não sejam sempre produzidos em altas quantidades.

Para os produtos poliméricos injetados, o custo associado à fabricação do molde é alto, e a necessidade de baixar esse custo tem feito que pesquisas sejam focadas na produção de moldes mais baratos e para menores lotes de peças.

O ferramental rápido é uma tecnologia que usa técnicas do prototipagem rápida (também conhecidas com o fabricação aditiva) para obter de forma direta ou indireta moldes. Segundo Pereira (2007) foram desenvolvidas diversas técnicas para a fabricação rápida de moldes para injeção e que podem ser classificadas em:

- Fabricação direta: Utilizam-se técnicas de fabricação aditiva como esterolitografia (SL), moldagem por fusão e deposição (FMD) e, sinterização seletiva a laser (SLS).
- Fabricação indireta: É construído um modelo da peça que se deseja injetar utilizando processos de fabricação aditiva que depois são utilizados para a fabricação do molde, (e.g. moldes fabricados por vazamento de silicone ou resina epóxi).

É possível obter moldes de fabricação rápida por vazamento de resina epóxi, Figura 19. Netto (2008) explica graficamente o procedimento para obter moldes por vazamento de resina, Figura 20.

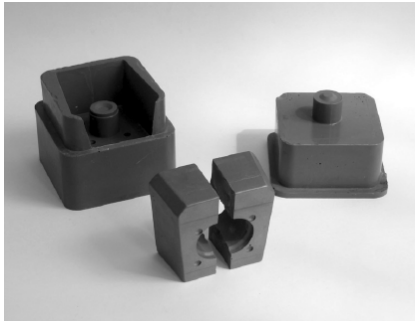


Figura 19- Molde em resina epóxi com cavidade bipartida.

Fonte: (NETTO, 2008)

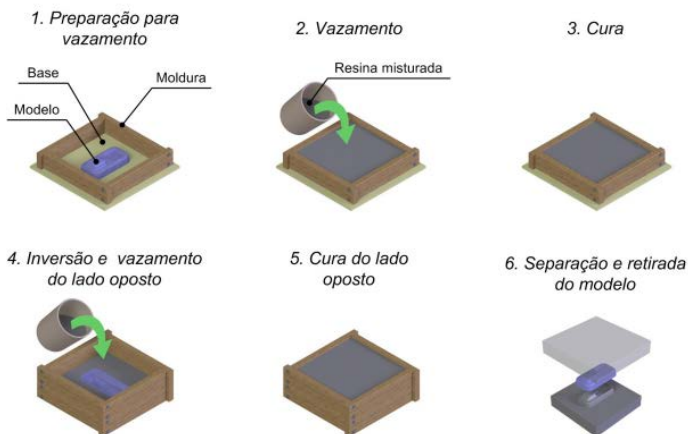


Figura 20 - Processo de obtenção de moldes por vazamento de resina com reforçada.

Fonte: (NETTO, 2008)

Pereira (2007) explica mais em detalhe o processo mostrado na Figura 20. Prepara-se uma moldura ou caixa onde é colocado o modelo fabricado por algum dos métodos de prototipagem rápida ou outro método. Depois é colocada uma base onde vai ficar a linha de partição do molde e é aplicado desmoldante sobre todas as superfícies que vão estar em contato com a resina, incluído o modelo. Logo a resina tem de ser homogeneizada no vácuo para eliminar bolhas antes de ser misturada com o agente de cura ou catalisador. Assim que a mistura com o agente esteja pronta é preciso pegar um pincel e aplicar uma camada da mistura sobre o

modelo para evitar a formação de bolhas na superfície das cavidades do molde e logo depois é vazada a mistura vagarosamente até completar o nível da moldura. Espera-se o tempo de cura, que geralmente é de 24 horas e é repetido o processo para a outra metade do molde.

Jesus (2005) apresentou quatro fatores no momento de escolher fazer um molde por fabricação rápida: o processo de fabricação da peça, o número de peças a produzir, o nível de complexidade da peça e o custo.

A facilidade que fornecem os moldes de fabricação rápida pode ser vislumbrada na Figura 21, ela mostra como um inserto feito em resina pode ser montado e desmontado de um molde metálico já existente, isso dá a possibilidade de ter inúmeros inserts de diferentes peças sem ter de fabricar um molde completo novamente. Somado à rapidez para fabricar os inserts.

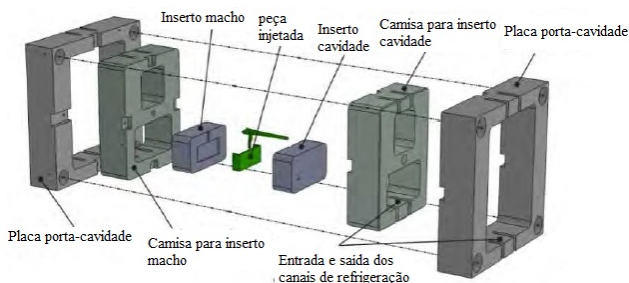


Figura 21 - Parte do molde onde se localiza o inserto cambiável.

Fonte: (PISTORELLO, 2012a)(Modificada pelo autor)

Segundo Pistorello (2012) existe outra forma de classificar os moldes de fabricação rápida, não segundo a forma de fabricação, mas a quantidade de peças que são capazes de produzir, como:

- Ferramental mole (*soft tooling*): Têm uma produção média de 20 peças.
- Ferramental de transição (*Bridge tooling*): Têm uma produção média de 20 a 1000 peças.

- Ferramental duro (*Hard tooling*): Têm uma produção de mais de 1000 peças e geralmente os insertos estão constituídos de aço ou alumínio.

O termo de ferramental rápido refere-se também a usinagem CNC a altas velocidades (CHEAH et al., 2002), para fabricação de moldes de fabricação rápida em resina, alumínio, zinco e aço (PISTORELLO, 2012). Sibilia (2013) desenvolveu malhas de PCL misturadas com ibuprofeno moldadas por injeção, injetadas em insertos fabricados por micro-fresamento de resina epóxi feitos por fabricação rápida em resina epóxi e em alumínio.

3.6 MICROFRESAMENTO DE MOLDES PARA INJEÇÃO

Os moldes de fabricação rápida (insertos) oferecem vantagens em tempo e dinheiro no desenvolvimento de produtos. Em virtude da importância que tem o acabamento do molde usinado para o sucesso do processo de injeção, faz-se necessário explicar quais seriam os fatores relevantes na hora de usinar um inserto em resina epóxi ou em alumínio.

Quando se fabrica por fresamento moldes ou insertos com elementos geométricos ou *features* de dimensões de micrometros este processo também é conhecido como micro-fresamento.

O fresamento apresenta velocidades de rotação do cabeçote bem menores do que o micro-fresamento, as máquinas geralmente têm mais torque para retirar mais material em menos tempo. Ao contrario, para o micro-fresamento as velocidades de rotação podem bem altas, chegando a 50000 *r.p.m.* No fresamento as profundidades de corte podem ser altas sem ter problemas de corte, no micro-fresamento a ferramenta corta não só pouco material pelo tamanho do gume, mas podem existir problemas pelo tamanho do gume e por aquecimento da ferramenta por ela ser tão fina e com isso sofrer também de deflexões. Essas deflexões podem inserir no processo de usinagem vibrações, que por sua vez geram mau acabamento e também pode quebrar a ferramenta aumentando os custos de produção.

O fresamento é um processo de remoção de material amplamente utilizado no mundo. Consiste na alimentação de uma

peça através de uma ferramenta cilíndrica em rotação, com vários gumes de corte ou dentes que removem um pouco de material a cada vez em cada rotação da ferramenta (CESCONETTO, 2012, p. 26). A Figura 22. Processo de fresamento apresenta uma ilustração do processo do fresamento.

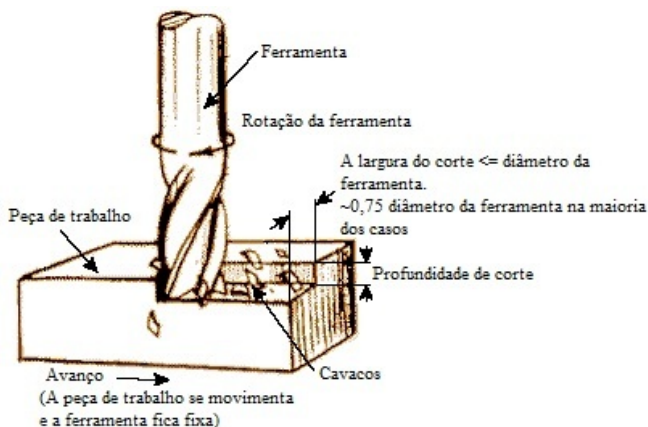


Figura 22. Processo de fresamento.

Fonte: (CESCONETTO, 2012) (Modificada pelo autor)

Segundo a norma ABNT NBR ISO 3855 o fresamento é "uma operação de usinagem, na qual a ferramenta realiza movimento rotacional e possui translação relativa a uma peça". Utilizando este processo podem ser feitas peças com características diferentes como: cavidades, furos, ranhuras e outros.

Conseqüentemente o micro fresamento é também um processo de remoção de material com grandes diferenças quando comparado ao fresamento devido à pequena escala do primeiro (CESCONETTO, 2012, p. 29).

Para o micro-fresamento não é recomendado fazer cavidades profundas demais ou em condições onde a ferramenta sofra tensões muito altas, pois a ferramenta de corte pode sofrer deflexões. É importante também fazer as operações em uma passada ou com profundidades axiais de corte (a_p) muito pequenas para diminuir a sensibilidade às vibrações (CESCONETTO, 2012, p. 28).

Segundo Cesconetto (2012), os parâmetros utilizados tanto no fresamento quanto no micro-fresamento são:

- Velocidade rotacional (n): É o número de rotações do eixo da máquina, normalmente em r.p.m. ou rotações por minuto.
- Diâmetro da ferramenta (D): É o diâmetro da ferramenta em milímetros.
- Número de dentes (z): É o número de dentes da ferramenta.
- Avanço por dente (f_z): É a quantidade de material que um dente da ferramenta retira por passada, utilizado em micro-fresamento [$\mu\text{m}/\text{dente}$].
- Velocidade de corte (V_c): É a velocidade relativa da superfície da peça de trabalho em relação ao gume da ferramenta de corte, é definida pela equação (1):

$$V_c = \frac{\pi \cdot D \cdot n}{1000} \left[\frac{m}{\text{min}} \right] \quad \bullet \quad (1)$$

- Velocidade de avanço (V_f): É a velocidade em que a ferramenta de corte avança contra a peça de trabalho, é definida segundo a equação (2):

$$V_f = f_z \cdot z \cdot n \left[\frac{mm}{\text{min}} \right] \quad \bullet \quad (2)$$

- Profundidade axial de corte (a_p): É a profundidade, medida paralelamente ao eixo da ferramenta, que corta na peça de trabalho.
- Profundidade radial de corte (a_e): É a porção do raio da ferramenta que esta envolvida no corte da peça.

As definições de velocidade de corte e de avanço (V_c , V_f) são ilustradas na Figura 23. Velocidade de corte e de avanço e a profundidade axial e radial de corte (a_p , a_e) são ilustradas na Figura 24. Profundidade axial e radial de corte.

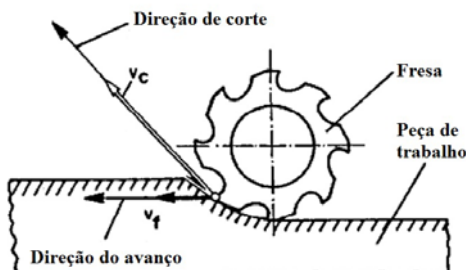


Figura 23. Velocidade de corte e de avanço.

Fonte: (CESCONETTO, 2012) (Modificada pelo autor)

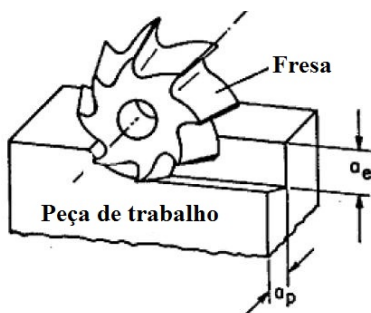


Figura 24. Profundidade axial e radial de corte.

Fonte: (CESCONETTO, 2012) (Modificada pelo autor)

No micro-fresamento o avanço por dente (f_z) e a profundidade axial de corte (a_p) são muito pequenas, quase da ordem de grandeza do raio do gume da ferramenta (r_e).

Existem dois tipos de fresamento, o concordante ou "*down cut*" onde a peça (a mesa da fresadora) se movimenta na mesma direção do que a direção de corte da ferramenta; o discordante "*up cut*" é onde ocorre o contrario, ou seja, a peça se movimenta na direção oposta à direção de corte da ferramenta. Para o micro-fresamento a escolha de concordante ou discordante é importante porque no concordante são gerados cavacos com espessuras maiores do que no discordante, embora, para operações com corte concordante é preciso de máquinas com muita rigidez. Caso não se tivesse muita rigidez é recomendável o corte discordante. Segundo Cesconetto (2012), o micro-fresamento concordante gera mais

rebarbas e desgaste na ferramenta, isso pode impactar diretamente no acabamento dos peças usinadas (no caso moldes-insertos).

Existem ferramentas para fresamento de topo reto e esférico, a Figura 25 mostra uma ferramenta de topo reto com seus dados constitutivos.

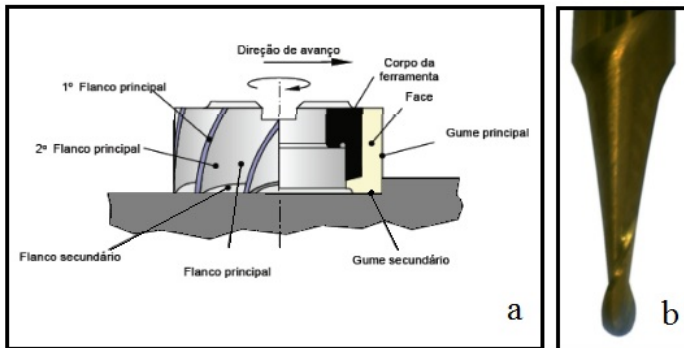


Figura 25 - (a) Dados construtivos de uma ferramenta de fresamento de topo reto; (b) Ferramenta de topo esférico.

Fonte: (a) Rocha M., et al., (2009 apud GUARNIZO, 2012, p. 47) (Modificada pelo autor); (b) Autor

A escolha de ferramentas de topo reto ou esférico influenciam o tempo de usinagem e o acabamento superficial, sendo as de topo reto mais indicadas para usinar superfícies planas e as de topo esférico superfícies curvas, a escolha errada da ferramenta pode levar à geração de rugosidade mecânica, ou degraus provocados pelo deslocamento lateral da ferramenta.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 SEQUÊNCIA EXPERIMENTAL

Este estudo foi conduzido em 5 etapas como ilustra o fluxograma apresentado na Figura 26. Inicialmente foi desenvolvido qualitativamente o conceito geométrico inicial do *stent* e selecionados o fármaco e os polímeros a serem utilizados.

Numa segunda etapa foi otimizado quantitativamente o conceito geométrico do *stent* e desenhado no software de CAD Solidworks 2009. Uma vez o *stent* projetado, adequou-se o projeto do *stent* para fabricação por moldagem por injeção em um molde de três partes (duas cavidades e um núcleo móvel). A seguir, foi realizada a fabricação dos stents via moldagem por injeção nos diferentes materiais selecionados, o PEBD e a PCL, nas condições com e sem de fármaco.

Finalmente fizeram-se análises dos stents fabricados em PEBD e PCL (com e sem fármaco) por microscopia eletrônica de varredura, microscopias ópticas, espectroscopia por infravermelho, difração de raios x. Foram também realizados ensaios mecânicos por compressão e simulação computacional destes ensaios via elementos finitos para os stents de polímeros.

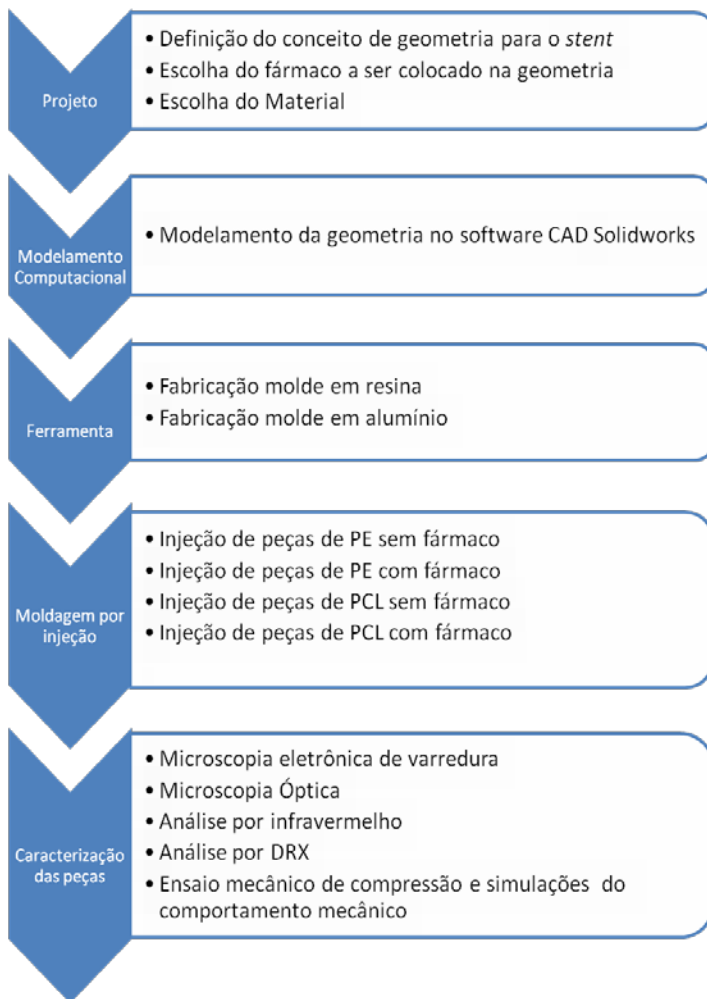


Figura 26 - Fluxograma da sequência experimental

4.2 POLÍMEROS E FÁRMACO UTILIZADOS

Foram utilizados nos experimentos dois polímeros, o polietileno de baixa densidade (PEBD) da Braskem e código LD7000A, com um índice de fluidez de 0,34 g/10 min. (190°C/2,16 kg) e uma densidade 0,921 g/cm³. O outro polímero utilizado foi a policaprolactona (PCL) fornecido pela SIGMA-

ALDRICH do lote MKBN7135 e com peso molecular (Mn) de 70000-90000 com índice de fluidez de 1,00 g/10 min. (125 °C/44 psi).

O fármaco usado foi o antiagregante ácido acetilsalicílico, que atua sobre as plaquetas, diferente dos anticoagulantes que podem atuar em diferentes partes do ciclo da coagulação. A estrutura química do ácido acetilsalicílico apresenta-se na Figura 27, fornecido por Vetec Química com código V001207-500G, tendo com temperatura de degradação 145 °C (DE A. SILVA et al., 2004).

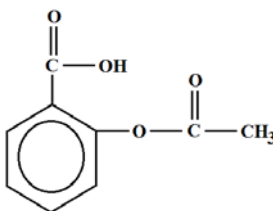


Figura 27 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico

4.3 FABRICAÇÃO DE MOLDE EM RESINA EPOXI

Na fabricação das cavidades do molde em resina utilizou-se o polímero termofixo epóxi REN CAST CW 436 fornecido pela MAXEPOXI Industrial e comercial Ltda., lote número AL10128600 e um agente de cura REN HY 150 BR do mesmo fabricante e lote. Também se usaram blocos de alumínio Al 5083.

Para fazer o vazamento do molde em resina pegou-se a camisa do molde foi utilizada como moldura. A camisa foi colocada sobre um porcelanato buscando gerar uma superfície plana e lisa. Foi homogeneizada a resina no vácuo para eliminar possíveis bolhas e foi adicionado e misturado 6% do peso em resina de agente de cura. Feito isso, a resina foi vazada na camisa vagarosamente até completar um pouco a mais do nível da camisa para ter um sobrematerial para ser usinado e deixar as superfícies planas e lisas. Aguardou-se 24 horas de tempo de cura e foi introduzido em um forno por mais 8 horas para ter uma melhor cura. Repetiu-se o procedimento para a outra metade.

Tendo os moldes em resina prontos, continuou-se usinando nos moldes as cavidades com o perfil do *stent* utilizando uma máquina ROLAND MDX 540. Foram realizadas várias usinagens para encontrar os parâmetros de usinagem. Finalmente para usinar os insertos em resina foram utilizados os parâmetros a seguir (Tabela 2):

Tabela 2 - Parâmetros de corte para resina

	Desbaste	Primeiro acabamento	Usinagem perfil
Velocidade de corte (V_c- <i>feed rate</i>) [mm/min]	500	300	120
R.P.M. do cabeçote (<i>Spindle</i>) [R.P.M]	12000	12000	12000
Profundidade de corte axial (a_p- <i>cutting-in amount</i>) [mm]	0,5	0,1	0,05
Profundidade de corte radial (a_e- <i>path rate</i>) [mm]	1,2	0,1	0,06
Sobremetal (<i>finish margin</i>) [µm]		0	0
Tipo de corte	Discordante (<i>upcut</i>)	Discordante (<i>upcut</i>)	Discordante (<i>upcut</i>)
Ferramenta	E2-3-12-38	R2-1-3-38	R2-0,3-0,9-38

A nomenclatura usada para as ferramentas é a maneira como estão nomeadas as ferramentas na máquina ROLAND, o R significa que a ferramenta é de topo reto e o E que é de topo esférico. O primeiro número é o número de gumes da ferramenta, o segundo é o diâmetro da ferramenta, o terceiro é o comprimento de corte e o quarto o é comprimento total.

Para a usinagem das cavidades do molde tanto em resina quanto em alumínio foram utilizadas três fresas apresentadas na Tabela 3:

Tabela 3 - Ferramentas usadas na usinagem dos moldes

<i>Fresas de dois cortes helicoidais - Uso geral</i>					
Código	Ponta	Diâm. Ponta (mm)	Comp. Corte (mm)	Diâm. Haste (mm)	Comp. Total (mm)
205153	Reta	0,5	1,5	3	38
2133-E	Redonda	1	3	3	38

23123-E	Redonda	3	12	3	38
---------	---------	---	----	---	----

Os núcleos para o molde foram fabricados em alumínio e aço no Laboratório de Usinagem e Comando Numérico (USICON) do departamento da Engenharia Mecânica da UFSC.

4.4 FABRICAÇÃO DE MOLDE EM ALUMÍNIO

Para fabricar as cavidades do molde em alumínio foi necessário um estudo sobre os parâmetros de usinagem mais adequados (descrito no apêndice A) buscando preservar as ferramentas, gerar o melhor acabamento superficial. Foram escolhidos os seguintes parâmetros de usinagem:

Tabela 4 - Parâmetros de corte para alumínio

	Desbaste	Primeiro acabamento	Usinagem perfil
Velocidade de corte (V_c - <i>feed rate</i>) [mm/min]	720	120	80
R.P.M. do cabeçote (<i>Spindle</i>) [R.P.M]	12000	12000	12000
Profundidade de corte axial (a_p - <i>cutting-in amount</i>) [μ m]	40	30	30
Profundidade de corte radial (a_e - <i>path rate</i>) [μ m]	250	30	50
Sobremetal (<i>finish margin</i>) [μ m]		0	0
Tipo de corte	Discordante (<i>upcut</i>)	Discordante (<i>upcut</i>)	Discordante (<i>upcut</i>)
Ferramenta	E2-3-12-38	R2-1-3-38	R2-0,5-1,5-38

4.5 DESENVOLVIMENTO DA GEOMETRIA DO STENT

Na Tabela 5 é apresentada a matriz utilizada para qualificar e quantificar as necessidades e requisitos no desenvolvimento do *stent*.

Tabela 5 – Requisitos de projeto para o *stent*, molde e materiais

Pesos		Requisitos de projeto	Dimensões da geometria (mm)	Material stent. (MFI) (Tipo)	Ferramentas (fresas de topo reto e esférico) (mm)	Equipamentos (Usinagem e injeção)	TOTAL
Alto	5						
Médio	3						
Baixo	1						
Necessidades do projeto							
STENT	Flexibilidade	5	5	1	1	12	
	Opacidade raios-X	1	3	1	1	6	
	Resistência mecânica (radial e longitudinal)	5	3	3	1	12	
	Geometria	5	1	5	3	14	
	Material	3	5	1	3	12	
	Biocompatibilidade	1	5	1	1	8	
	Tempo	1	1	3	1	6	
MOLDE	Material	1	3	5	5	14	
	Fabricabilidade	5	3	5	3	16	
	Tempo	5	1	5	3	14	
OUTROS	Processabilidade	5	5	1	3	14	
	Disponibilidade do fármaco	1	1	1	1	4	
	Disponibilidade do polímero	1	5	1	1	8	
TOTAL		39	41	33	27		

A matriz das necessidades e requisitos de projeto revelou a grande importância da geometria do *stent* para seu desempenho em uso e também para o processo de fabricação de moldagem por injeção.

Iniciou-se o projeto da geometria do *stent* definindo o diâmetro dos anéis (dH), e o comprimento dos anéis (h_c), bem como o raio externo (R_{stent}) e o comprimento total (L_{stent}) (Figura 28).

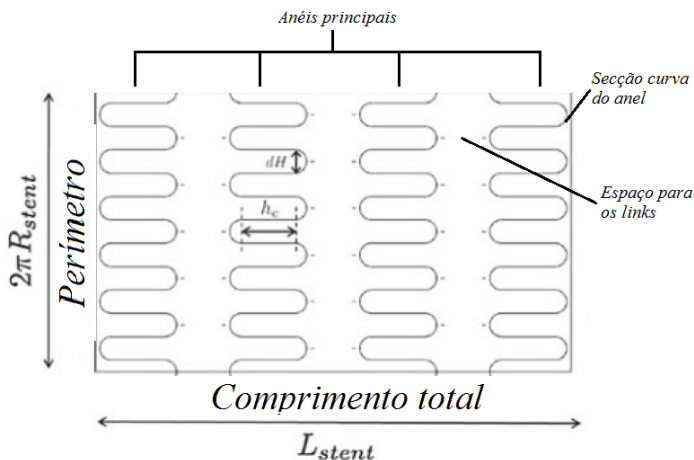


Figura 28 - Base para parametrizar a geometria do *stent*

Fonte: (PANT et al, 2012) (Modificado pelo autor)

Foi adotada a proporção áurea como critério para o dimensionamento do diâmetro dos anéis dH e o comprimento dos anéis h_c do *stent*. A proporção áurea consiste na razão que existe entre dois segmentos; o menor deles \overline{bc} é proporcional ao maior \overline{ab} , enquanto \overline{ab} é proporcional a soma dos dois, \overline{ac} ; ou seja, $ab/ac=0,618$ (LIDWELL; HOLDEN; BUTLER, 2010). A Figura 29 mostra os segmentos e como foi aplicada relação nas dimensões do *stent*.

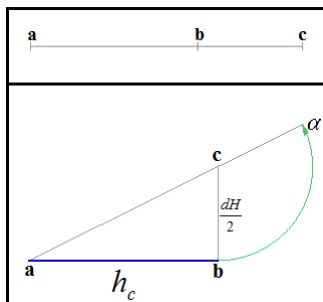


Figura 29 - Ilustração da aplicação da proporção áurea os segmentos do *stent*.

Um programa onde foram definidas restrições para a geometria como o comprimento total do *stent*, o diâmetro, número fileiras de *links* que precisavam ser projetados, número de fileiras de anéis principais, número de secções curvas nas fileiras de anéis principais e a espessura foi rodado no software MATLAB em cima de um algoritmo genético desenvolvido em Nuñez (2014). As variáveis de resposta do programa eram o comprimento dos anéis h_c e o diâmetro dos anéis dH . É importante salientar que a escolha desse critério para dimensionar não significa que a geometria vai ter melhor comportamento mecânico e, no caso que fosse assim, constituir-se-ia num resultado do trabalho.

Uma vez definida a geometria, foi avaliado o tipo de alimentação para o preenchimento da cavidade. O canal de alimentação na forma de diafragma foi projetado e dimensionado utilizando uma tabela para calcular canais de alimentação para materiais comuns (Anexo 1) evitando variações de 90° e consequente queda de pressão (BRYCE, 1998), o que dificultaria o preenchimento e a moldagem do *stent*.

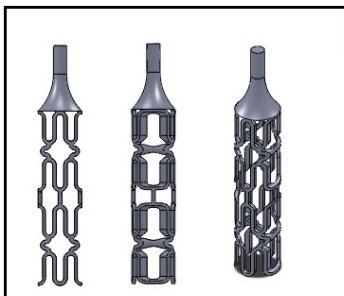


Figura 30 - Alimentação em diafragma

Foi projetada a alimentação em diafragma (Figura 30) com o arredondamento do diafragma superior a 8 vezes o raio do canal de alimentação, e topo do núcleo com um ângulo α de 90° e com ponto de alimentação com espessura igual a espessura da peça (Figura 31).

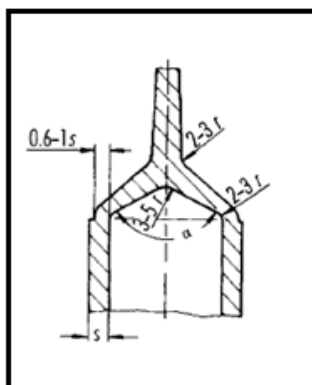


Figura 31 - Ilustração do dimensionamento da alimentação em diafragma.
Fonte: (MENGES; MICHAELI; MOHREN, 2001)

Como o *stent* não tem uma continuidade ao longo do perímetro do cilindro (pensando na alimentação em diafragma), foi necessário considerar o dimensionamento de um ponto de alimentação. Para ponto de injeção retangular de superfície existem três dimensões importantes (BRYCE, 1998); a largura (L), a altura (A) e a profundidade (P) que foram definidos com base na viscosidade do material a ser injetado (Figura 32).

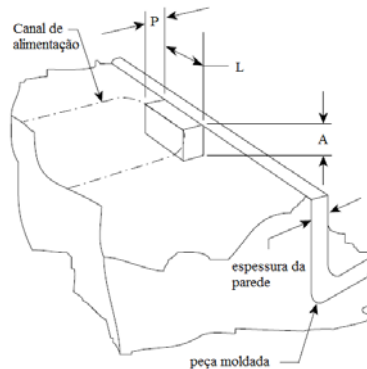


Figura 32 - Alimentação retangular de superfície.

Fonte: (BRYCE, 1998) (modificada pelo autor)

O primeiro *stent* modelado, embora seja o desejado para fabricar, apresentou restrições geométricas para ser fabricado usando um molde de duas cavidades por causa dos ângulos negativos no momento da extração. Para chegar na geometria a ser fabricada, diferentes geometrias foram analisadas com a ajuda do processo de manufatura aditiva (prototipagem rápida) por impressão tridimensional em uma máquina *Object EDEN 250*.

4.6 MOLDAGEM POR INJEÇÃO

A fabricação dos *stents* via moldagem por injeção foi realizada em uma máquina injetora ARBURG 270S 250- 70, com parafuso de 15 mm diâmetro e volume máximo de injeção de 14,5g (Figura 33), localizada no Laboratório de Engenharia Biomecânica do Hospital Universitário da UFSC.



Figura 33 - Injetora ARBURG 270S 250-70

Para o controle da temperatura superficial do molde foi utilizado um termômetro infravermelho *Fluke 62 MAX*. A temperatura do molde de alumínio foi medida no início da injeção e no final com o termômetro infravermelho.

Os parâmetros de injeção para cada material foram encontrados experimentalmente utilizando o método de *short shot*. Esse método procura começar a preencher a cavidade do molde até um 99% sem pressão de recalque, e logo depois de atingir o 99% é ajustado o recalque para terminar de preencher a cavidade.

Foram injetados dois materiais em duas condições; puros e com fármaco incorporado, misturado manualmente e por percentual de peso. A seguir são apresentados os parâmetros programados na máquina para as diferentes condições de injeção:

Tabela 6 - Parâmetros programados na máquina injetora

	PEBD	PEBD+Fárm.	PCL	PCL+Fárm.
Pressão de injeção [bar]	1900	1900	2250-1800	2500-2300
Velocidade de injeção [cm³/s]	46	44	46-43	44-41
Ponto de comutação [cm³]	2,625	2,625	2,625-3,425	2,625-3,425
Pressão de recalque	1000	1100-900	1350-710	1350-710

[bar]				
Tempo de recalque	1	1	1,5	1,5
[s]				
Contrapressão [bar]	85	85	85	85
Força para manter fechado o molde	150	145	185	149
[kN]				
Tempo de resfriamento [s]	30	30	130	180
Tempo de retardo para dosagem [s]	1	0	110	165
Temperatura do molde [°C]	30-33	32-34,8	25-34,5	33-36,5
Temperaturas no canhão (zonas 1,2,3 e 4)[°C]	140 210 230 250	130 135 154 248	140 210 230 260	120 140 160 250

4.7 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

As microscopias eletrônicas foram realizadas em um microscópio eletrônico de varredura modelo JEOL JSM-6390LV no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica - LCME da UFSC. Para serem analisados os *stents* por MEV, necessitaram ser recobertos com uma fina camada de ouro usando um metalizador modelo D2 *Diode Sputtering System*.

4.8 MICROSCOPIA ÓPTICA

A microscopia óptica de transmissão foi realizada no Laboratório de Engenharia Biomecânica-LEBm do HU-UFSC em um microscópio *Nikon Eclipse LV100* com módulo de captura de imagem *Infinity 1*. As amostras da bucha de injeção tinham 30 µm de espessura e foram cortadas em um micrótomo *American Optical 820 Rotary Microtome*.

Amostras usadas para analisar o *stent* foram cortadas com bisturina espessura de aproximadamente 60 µm devido à dificuldade de fixação dos *stents* no micrótomo. Utilizaram-se aumentos de 100X, 200X e 500X para identificar estruturas cristalinas e medir camada congelada na bucha e no *stent*.

4.9 ESPECTROSCOPIA POR INFRAVERMELHO

A espectrometria por infravermelho foi realizada no LEBm no espectrômetro *Frontier* PerkinElmer onde se explorou a técnica de refletância total atenuada (ATR), varrendo diretamente na superfície de partes dos *stents* na faixa entre 4000 e 450 cm^{-1} .

4.10 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

As análises de difração de raios x foram realizadas no espectrômetro de difração de raios X Philips X'Pertcom radiação de cobre $K\alpha$ a 40 kV e 30 mA no LCM do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. Foi feita uma varredura diretamente na superfície dos *stents*, dos *pellets* e do fármaco em $2\theta = 5$ a 40° .

4.11 RESISTÊNCIA A COMPRESSÃO E SIMULAÇÃO DO COMPORTAMENTO MECÂNICO

Foram realizados ensaios mecânicos de compressão entre dois pratos. Foi realizada compressão em dois planos do *stent* devido à assimetria do mesmo gerada pelo processo de fabricação em molde com duas cavidades.

Os ensaios foram realizados em um DMA TA *Instruments* modelo Q800. O *stent* foi comprimido até o 40% de seu diâmetro exterior (4 mm), aproximadamente.

As condições do ensaio para os *stents* em PEBD e a PCL com e sem fármaco foram:

- 5 min de isoterma a $36,5^\circ\text{C}$
- Temperatura de $36,5^\circ\text{C}$
- Taxa de força aplicada: 0,2 N/min
- Força máxima aplicada de 2N

Na Figura 34 apresentam-se os planos 1 e 2 onde foi aplicada a compressão em uma célula do *stent*.

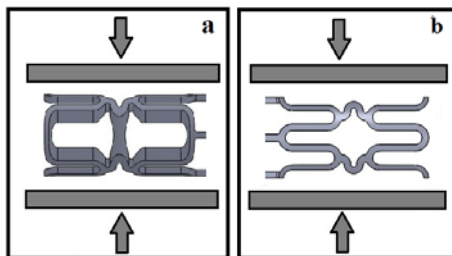


Figura 34 - Planos de compressão na célula do *stent*.:a) plano 1, b) plano 2 (DMA)

As simulações do comportamento mecânico dos *stents* nos materiais puros foram realizadas no software ANSYS WORKBENCH, utilizando as ferramentas de análise estrutural estática. Quando as forças são aplicadas de um modo suficientemente lento, pode se assumir desprezíveis as forças de inércia e considerar o ensaio de forma estática. Foi utilizado modelo de material elasto-plástico ideal. A Figura 35 mostra o comportamento típico de materiais elasto-plásticos ideais, obtido com um corpo de prova submetido a um teste uniaxial de tração, com carregamento e descarregamento.

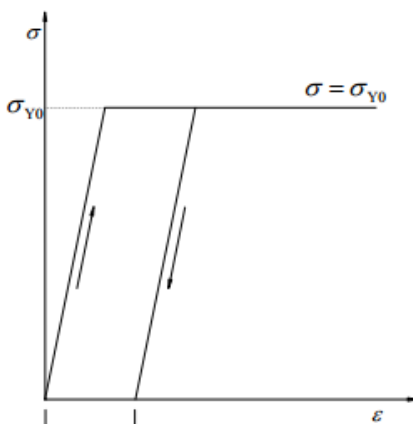


Figura 35- Comportamento típico de elasto-plásticos ideais.
Fonte: (JORGE; DINIS, 2005).

As propriedades dos materiais são apresentadas nas Tabela 7 e Tabela 8.

Tabela 7- Propriedades mecânicas do PCL

Propriedade	Valor
Módulo de Elasticidade (E)	200 MPa (SIBILIA, 2013; PAGGI, 2014)
Coefficiente de Poisson	0,47 (REZGUI et al., 2005)
Tensão de Escoamento	16 MPa (fornecedor)

Tabela 8 - Propriedades mecânicas do PEBD

Propriedade	Valor
Módulo de Elasticidade (E)	100 MPa
Coefficiente de Poisson	0,42
Tensão de Escoamento	15 MPa

A malha gerada para todas as simulações empregou elementos tetraédricos, totalizando 154015 elementos de 0,20 mm, de forma que a menor largura do perfil do *stent* tivesse no mínimo três nós.

A Figura 36 mostra a malha gerada com as características citadas anteriormente, com vista em detalhe mostrando três elementos na menor dimensão do *stent*.

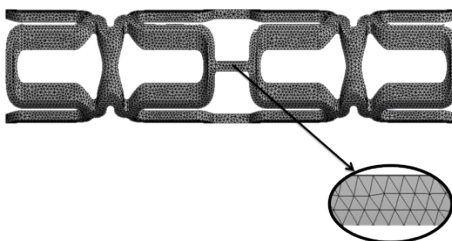


Figura 36- Malha gerada
Fonte: (SAORIN, 2013)

O modo de carga simulado remete à compressão radial entre pratos planos visando reproduzir o ensaio experimental e, desta forma, aprofundar o conhecimento do comportamento

mecânico dos *stents* desenvolvidos. Para simular a condição de compressão uniforme ao longo de todo o comprimento do *stent* foi aplicado um deslocamento radial prescrito atuando em uma faixa de 2 mm na parede externa do *stent*. Foi aplicado deslocamento prescrito negativo de 3 mm, fazendo o *stent* contrair.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PROJETO INICIAL DO STENT

O estudo das necessidades de projeto (Tabela 5, na página 62) mostrou que os requisitos de projeto mais representativos para o desenvolvimento do *stent* são a geometria e o material que o compõe.

Existem várias geometrias com maior ou menor desempenho para um *stent*, pois uma geometria pode funcionar bem para um tipo de lesão ou doença, mas pode não funcionar para outra pelas características do paciente ou do local que precisa tratado.

Os principais critérios geométricos para o desenvolvimento (comprimento reto dos anéis $-h_c-$, diâmetro dos anéis $-dH-$, número de *links*, forma dos *links*, largura do perfil $-w_{strut}-$, espessura do perfil, família do *stent*, acesso ao ramo lateral) de um *stent* foram apresentados na revisão. Baseado nestas informações foi desenvolvida uma primeira estrutura plana no software CAD (apresentado na Figura 37) modelada a partir de um cilindro com o diâmetro interno de 8,4 mm e espessura de 0,8 mm.

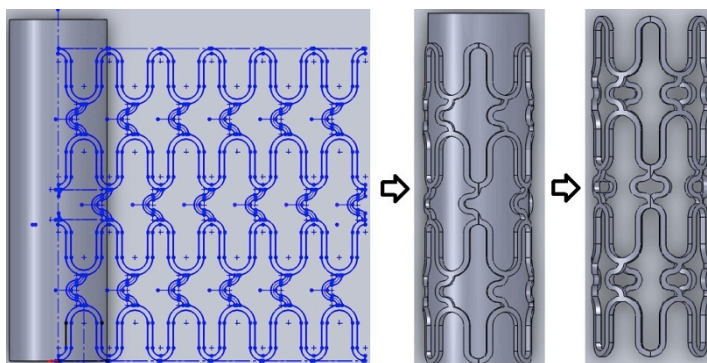


Figura 37 - Sequência de modelamento em CAD

Para obter as dimensões da geometria (h_c , dH e w_{strut}) foi utilizado um algoritmo genético desenvolvido em Nuñez (2014), (fluxograma do algoritmo no anexo 2), e rodado no software

MATLAB procurando cumprir com algumas restrições que tinham embutida a proporção áurea como critério para o projeto. As proporções foram definidas como segue:



- Área de contato com o vaso/ Área sem contato com o vaso
- Diâmetro dos anéis, dH /Diâmetro do anel do *link*
- Comprimento reto dos anéis, hc /Raio do *stent*

Foram definidos pesos para procurar as soluções, sendo 10% para cada uma das duas primeiras e 80% para a última proporção.

Esta primeira estrutura do *stent*, embora seja desejada, apresenta restrições geométricas para ser fabricado usando um molde de duas cavidades por causa dos ângulos negativos necessários a extração do *stent*.

Para se obter a geometria a ser fabricada (projeto para fabricação), diferentes protótipos físicos (Tabela 9) foram desenvolvidos por impressão tridimensional (3DP) e analisados visando facilidade na extração da peça do molde e maior simetria possível.

Tabela 9 - Evolução do conceito da célula do *stent*

Conceito da célula	Características
	Os <i>links</i> estão no mesmo sentido, conceito mais assimétrico dos analisados. Não apresenta uma coluna no meio do perfil lateral. (buraco) Conceito mais assimétrico dos analisados.
	Os <i>links</i> estão em sentidos opostos, tornou-se um protótipo mais simétrico de que o anterior. Apresenta uma coluna no meio do perfil lateral. Protótipo mais simétrico.



Conceito final, mais simétrico do que os dois anteriores, com *links* retos na parte central. Esses *links* facilitam o preenchimento da cavidade

As dimensões finais do projeto para fabricação do *stent* são apresentadas na Figura 38. O *stent* apresenta-se com os anéis defasados e ligados por *links* curvos e *links* retos entre as duas células. O *stent* apresenta um comprimento h_c de 4,406 mm, espessura e largura $-w_{strut}$ de 0,8 mm, diâmetro do anel do *link* de 1,530 mm e diâmetro do anel $-dH$ de 2,5 mm.

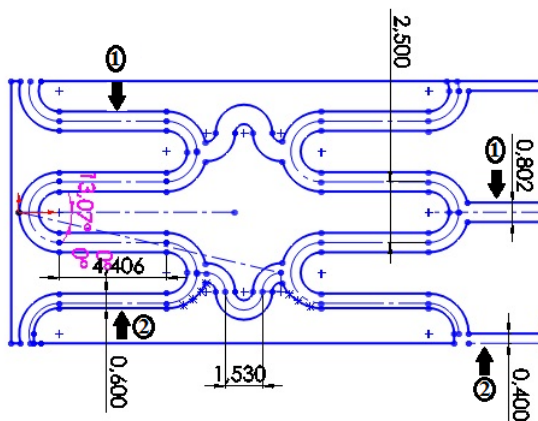


Figura 38 - Unidade de repetição do *stent* (célula).

Modificações dimensionais da largura do perfil do *stent* (w_{strut}) são indicadas na Figura 38. As setas número 1 mostram a largura original de 0,8mm (w_{strut}). As setas número 2 mostram as modificações na w_{strut} de 0,8 mm para 0,4 mm nos *links* retos laterais e, de 0,8 mm para 0,6 mm nos dos filetes laterais superiores

e inferiores para adequar a geometria a fabricação em moldes de duas cavidades.

Essa diminuição de w_{strut} foi necessária para deixar a geometria do *stent* mais simétrica na vista lateral. A Figura 39 mostra como ficaria o *stent* mantendo os 0,8 mm de espessura (parte esquerda do *stent*) e como ficaria com 0,6 mm (parte direita). Outro problema que surgiria se fosse mantido o w_{strut} seria no comportamento mecânico devido a restrições nos espaços vazios devido ao contato entre os filetes do anel.

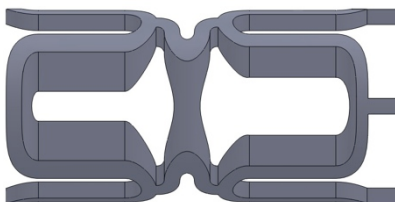


Figura 39 - Imagem CAD da lateral do stent com a mudança da espessura do perfil dos filetes.

Os *links* retos entre as células (no meio do *stent*) facilitam o preenchimento da peça durante a injeção (Figura 40).

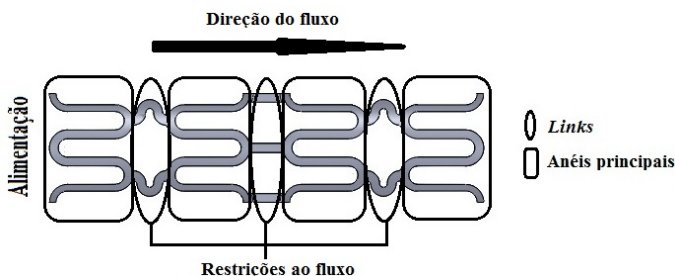


Figura 40 - Anéis principais e *links* do *stent*.

A geometria apresentada na Figura 38 para a unidade de repetição do *stent* (célula) foi modelada na forma cilíndrica fazendo um corte a meia altura visando definir a linha de partição do molde com duas cavidades como apresentado na Figura 41.

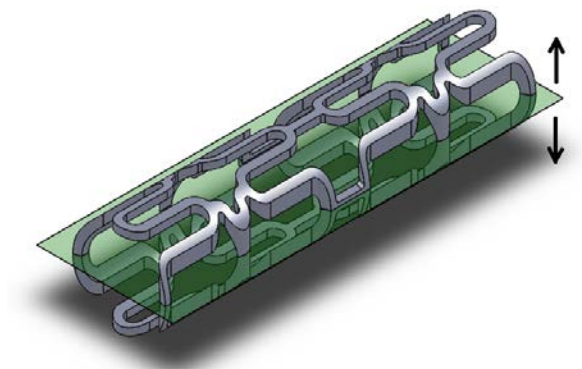


Figura 41- Geometria do *stent* mostrando a linha de partição do molde em duas cavidades.

5.2 FABRICAÇÃO DO MOLDE PARA STENTS

Na Figura 42 é apresentada a imagem CAD usada para gerar o arquivo CAM que controla o processo de fabricação por usinagem, onde se pode observar que nesta cavidade do molde, a peça poderia ser extraída facilmente após o processo de injeção.

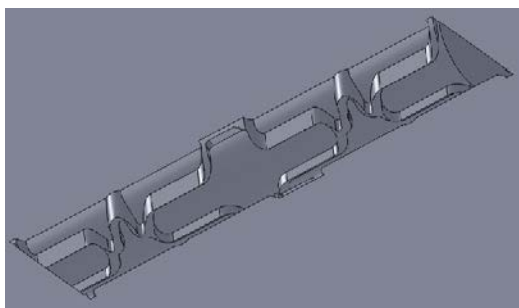


Figura 42- Ilustração do CAD de uma das cavidades.

Escolheu-se uma alimentação em diafragma com algumas modificações, pois a alimentação não era contínua ao longo da circunferência do *stent*. Com essa alimentação era possível ter uma rota reta do material até a cavidade e não ter perdas de pressão por mudanças de direção do fluxo.

O núcleo do molde foi projetado com uma saliência (O "T", Figura 43) no extremo oposto ao lado da alimentação de modo a evitar deslocamentos axiais no momento do preenchimento e para fixá-lo a uma das cavidades antes do fechamento do molde.



Figura 43 - Ilustração do núcleo ressaltando o "T".

Na Figura 44-a está a modificação no "T" da placa fixa, onde foi ajustado um ângulo de saída de $9,8^\circ$, percebe-se que o ângulo foi suficiente para não interferir com a ferramenta na usinagem e na Figura 44-b esta apresentado como funciona o ângulo de saída. O stent estaria dentro do núcleo e começaria ser desmoldado da cavidade pela alimentação em direção ao "T", puxado pelo extrator da bucha, Figura 45, o ângulo de saída permite aumentar o grau de movimento do núcleo e o stent consegue ser extraído.

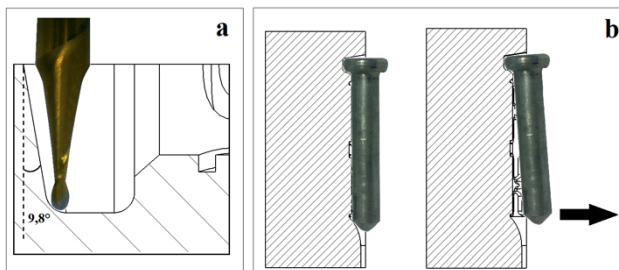


Figura 44 - Modificação no "T" da o inserto da placa fixa a), vista em secção do inserto fixo b).

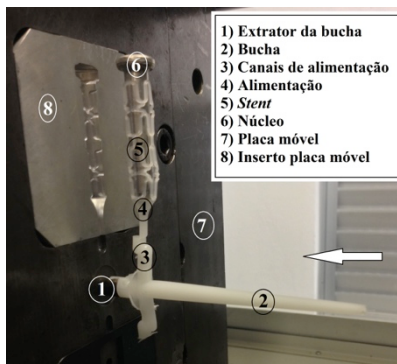


Figura 45 - Partes injetadas e elementos da injeção.

A seta branca na Figura 45 indica a direção na qual abre a cavidade móvel e o *stent* é puxado do inserto da placa fixa.

A diferença entre a alimentação usando o raio da literatura (a) e o raio modificado (b) é apresentada na Figura 46. A modificação foi aumentar para 8 vezes o raio (1,5mm) do canal de alimentação para ter um arredondamento de 12mm. Enquanto ao ponto de alimentação que pode oscilar entre 0,6 e 1 do percentual da espessura da peça, foi usado o 100% da espessura do *stent*, 0,8mm por ter a PCL selecionada um índice de fluidez muito baixo. Segundo Bryce(1998) quanto maior a viscosidade do material, maiores teriam de ser os canais de alimentação e o ponto de injeção para facilitar o preenchimento da cavidade.

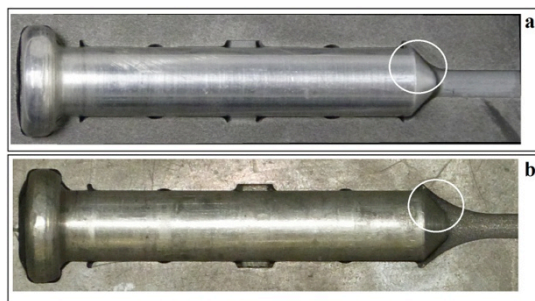


Figura 46 - Raio da alimentação em diafragma modificado. (a) raio da literatura. (b) raio modificado.

Outras modificações necessárias no projeto das cavidades foram relacionadas à alimentação das mesmas. A literatura considera que a alimentação em diafragma é contínua ao redor da geometria que vai ser injetada, porém no *stent* era possível alimentar apenas pelos 4 anéis superiores da geometria, Figura 47.

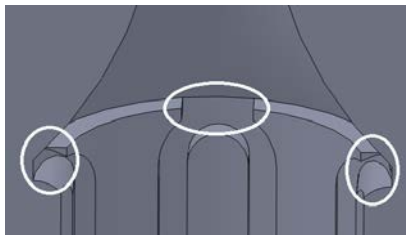


Figura 47 - Pontos de injeção no *stent* num dos inserts.

A imagem (perfil usinado) do *stent* no molde ficou exatamente no centro, a partir daí foi projetada a alimentação e o canal para conectar com a bucha. Devido aos 4 pontos de alimentação que foram adotados, a alimentação virou um híbrido entre diafragma e ponto retangular de superfície (*rectangular surface gate*).

Selecionaram-se valores mínimos para "A", visto que quanto menores forem, menos tempo levariam para solidificar. Mas para o caso do *stent*, uma peça complexa, fina e com um material com baixa fluidez, escolheu-se o 100% ($A=0,8\text{mm}$) como se fosse em diafragma (Figura 48).

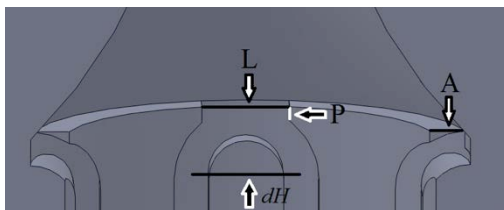


Figura 48 - Dimensionamento dos pontos de alimentação do *stent*.

Para o valor de "L" existe uma regra prática que diz que o valor deveria ser no mínimo o dobro de "A" e no máximo 10 vezes "A". Para o caso escolheu-se para "L" 2 mm, sendo 2,5 vezes o valor de "A" e também um valor que não fosse superar o diâmetro

dos anéis do *stent* (dH) porque seria complicado depois separar o *stent* da alimentação. Por último, "P" seria o comprimento da alimentação de superfície retangular, deveria ser pelo menos a metade de "A" e não maior do que 1,6 mm porque um "P" comprido demais faria que o material solidificasse mais rápido ao percorrer um espaço muito estreito. Ignorou-se essa dimensão e se assumiu por construção, foi de 0,35 mm, quase a metade de "A".

No projeto do molde não se considerou usar sistema de resfriamento, uma vez que o *stent* ao ser uma peça muito fina solidificaria praticamente na hora da injeção. Também não se utilizou canais de ventilação, mas foi usada a geometria a mais que foi necessário usinar para evitar a ferramenta bater contra o bloco e, um furo no T do núcleo para gerar um espaço onde o ar da cavidade poderia ser deslocado e conseguir diminuir a pressão de injeção. O furo do núcleo possui outra função, para alavancar o macho e conseguir extraí-lo quando ficasse preso na cavidade. A Figura 49 ilustra como funciona o furo na extração.



Figura 49 - Ajuda para extração do núcleo.

Os parâmetros para a resina partiram de uma experiência anterior no laboratório com o uso da fresadora ROLAND. A velocidade de corte, por exemplo, é menor daquela que foi usada no bloco de alumínio, porém foi compensada com um aumento da profundidade axial e radial de corte. O uso do corte discordante está justificado pela impossibilidade de garantir rigidez na máquina como foi mencionado na revisão de micro-fresamento.

Nas Figura 50 e Figura 51 são apresentados os moldes usinados em resina e em alumínio com o núcleo de alumínio no inserto da placa fixa.

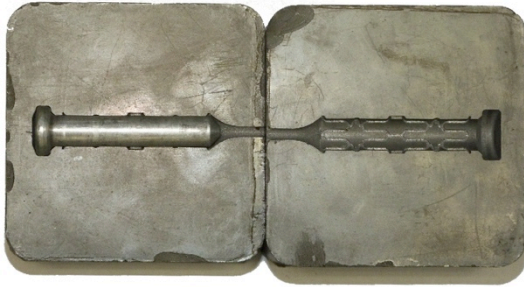


Figura 50 - Insertos em resina e núcleo em alumínio.

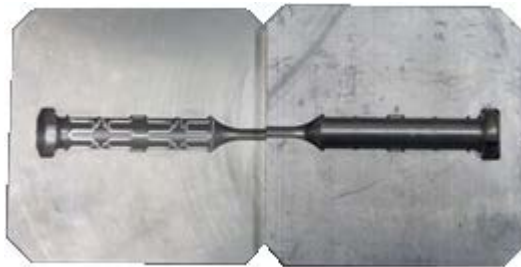


Figura 51 - Insertos usinados em alumínio junto com o núcleo.

O Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes de Plástico Injetado (CIMJECT), já possuía um porta molde para a máquina injetora, na Figura 52 se observa cavidade da parte móvel do molde montado na máquina injetora.

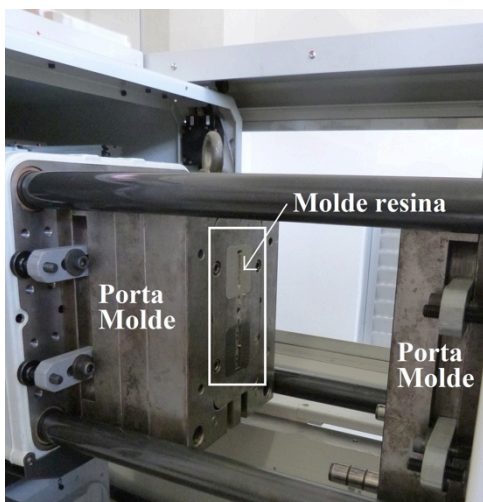


Figura 52 - Molde em resina montado no porta molde na máquina injetora.

5.3 MOLDAGEM DOS STENTS DE PEBD

Utilizando o molde de alumínio desenvolvido foram realizados experimentos de moldagem por injeção de PEBD usando o método *short shot* a fim de otimizar a fabricação por injeção dos stents. Uma vez alcançado os melhores parâmetros de injeção foram moldadas peças como mostram as Figura 53 e Figura 54.

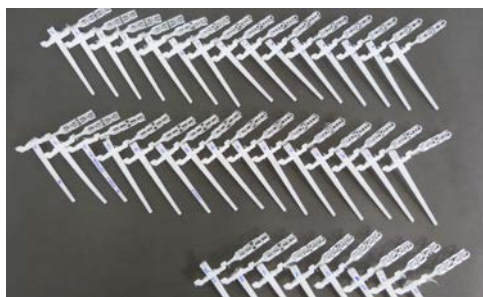


Figura 53 - Lote de *stents* com bucha moldados por injeção de PEBD em molde de alumínio.



Figura 54 - *Stent* moldado por injeção de PEBD em molde de alumínio.

As peças projetadas em todos os *stents* tinham as seguintes dimensões:

Comprimento: 40 (mm)

Espessura de parede: 0,8 (mm)

Diâmetro: 10 (mm)

5.3.1 Microscopia eletrônica de varredura

Na análise de microscopia eletrônica do *stent* PEBD (Figura 55-a) é possível perceber os degraus na superfície da peça, isso provavelmente porque a ferramenta que foi usada para usinar o perfil do *stent* foi de topo reto. Os degraus poderiam ser diminuídos utilizando uma ferramenta de topo redondo e diminuindo a profundidade axial e radial de corte (a_p , a_e). Porém ao diminuir as profundidades axiais e radiais é o aumento no tempo de usinagem no molde e a possível geração de rebarbas na superfície usinada que poderiam gerar retrabalhos ou imperfeições no acabamento. No micro-fresamento as profundidades de corte são da ordem de grandeza do raio do gume da ferramenta (r_e), por tanto, existe uma profundidade mínima de corte na qual não é gerado cavaco, ao invés disso o material é deformado e escorregado sobre a superfície, (CESCONETTO, 2012).

Na Figura 55-b ainda é possível perceber dois degraus na parte superior da figura, também o caminho ou arranhões feitos pela ferramenta de corte na superfície.

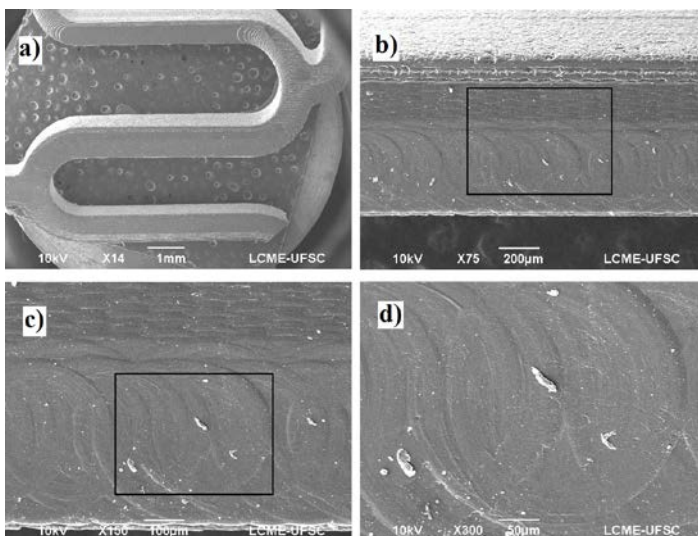


Figura 55 - MEV Stent de PEBD puro.

5.3.2 Microscopia óptica

A imagem de microscopia ótica de transmissão da bucha de injeção na Figura 56 mostra esferulitos e como o tamanho deles varia enquanto estão mais no centro da bucha (1, 2 e 4), maiores no meio da bucha devido a favorecimento do crescimento. Aqueles perto da camada congelada são menores (3 e 5).

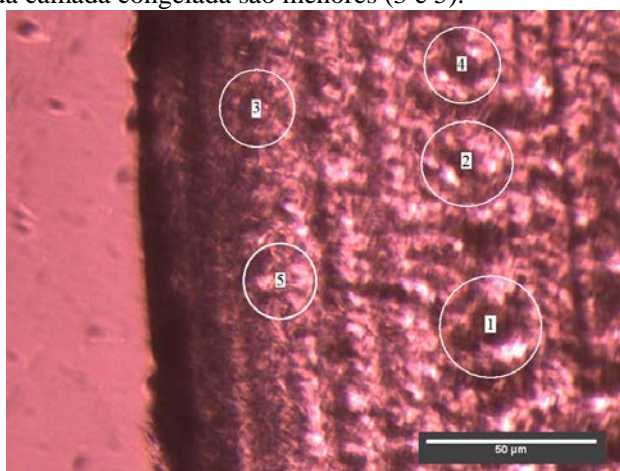


Figura 56 - Estruturas cristalinas na bucha do PEBD.

Na Figura 57 apresentam-se as medições de camada congelada da bucha no PEBD em duas amostras obtendo com resultado uma média da camada congelada de $37,94 \pm 3,42 \mu\text{m}$.

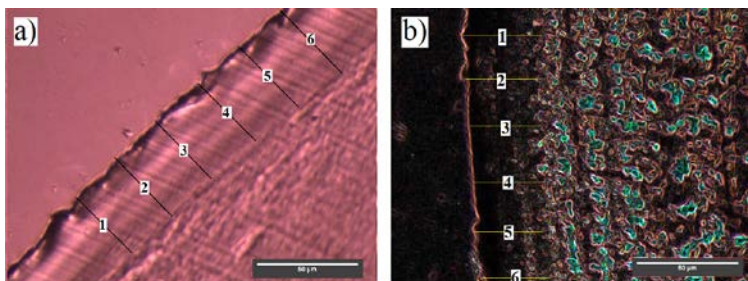


Figura 57 – Micrografia ótica da camada congelada na bucha do PEBD.

A Figura 58 mostra um corte transversal do *stent*, na Figura 58-a são salientadas linhas circulares de fluxo do material. Na Figura 58-b é a mesma secção, mas sem as linhas de fluxo. Pode-se perceber também que tudo é camada congelada e não se encontraram geometrias que indicassem a formação de esferulitos.

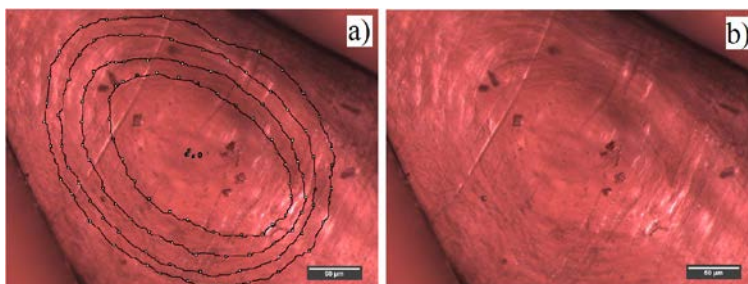


Figura 58 – Micrografia ótica da secção transversal do *stent* de PEBD.

5.3.3 Espectroscopia de infravermelho

Na Figura 59 podem se perceber quatro picos, em 718, 1464, 2847 e 2915 cm^{-1} . Segundo Mark (1999) para o PEBD um numero de ondas 720 cm^{-1} corresponde ao movimento *rocking* de CH_2 com intensidade muito forte. Em 1463 cm^{-1} , numa intensidade muito forte tem o movimento de *bending* dos grupos CH_2 . Em 2850 cm^{-1} com intensidade muito forte tem um alongamento das ligações C-H de CH_2 e, finalmente com 2924 cm^{-1} com

intensidade muito forte apresenta um alongamento assimétrico das ligações C-H em CH₂.

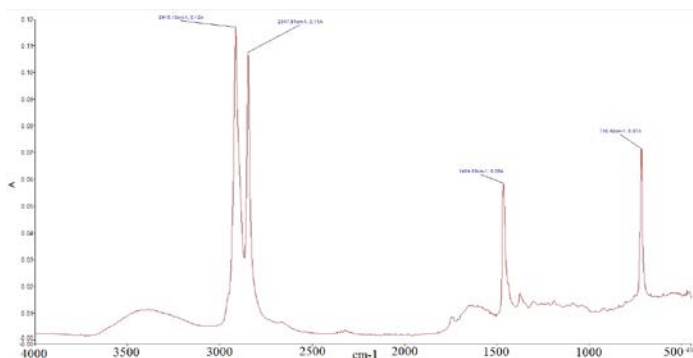


Figura 59 - Espectro de infravermelho do *stent* em PEBD.

5.3.4 Difração de raios x

O PEBD tem uma estruturas cristalinas ortorrômica e monocíclica, $a=7,40\text{Å}$, $b=4,93\text{Å}$ e $c=2,534\text{Å}$ e $a=8,09\text{Å}$, $b=2,53\text{Å}$ e $c=4,79\text{Å}$ (MARK, 1999). A Figura 60 mostrou dois picos principais em ângulo de $21,49^\circ$ e $23,79^\circ$ referentes a estrutura ortorrômica nos planos (110) e (200) (GUADAGNO et al., 2001). Foi calculado o grau de cristalinidade utilizando o software Origin. O valor de cristalinidade obtido para os *pellets* de PEBD foi de 31% que fica perto daquilo mostrado por Mark (1999) que cita a cristalinidade do PEBD variando entre 33% e 50%. Depois de ser processado o polietileno mostrou um grau de cristalinidade 37,5% (com dois picos principais em $21,55^\circ$ e $23,81^\circ$ referentes a estrutura ortorrômica), mas não se tem informação suficiente do processamento dos pellets para afirmar que o processo de injeção aumenta o grau de cristalinidade (Figura 60).

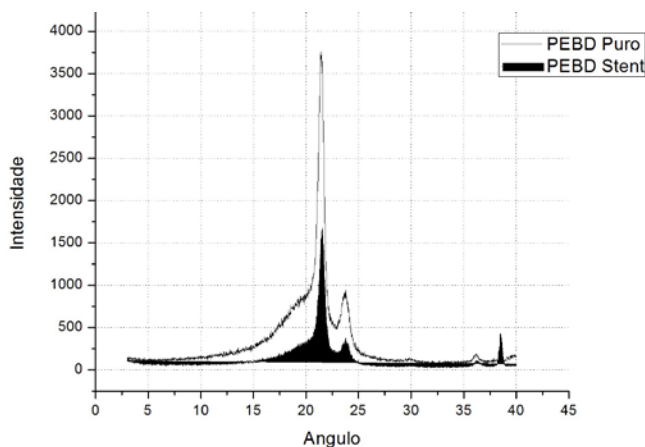


Figura 60 - Difractogramas do *pellets* de PEBD e do *stent* de PEBD.

5.3.5 Comportamento sob compressão e simulação computacional

Os *stents* fabricados em PEBD foram testados mecanicamente em ensaios de compressão entre placas nos dois planos devido à assimetria do *stents*.

Registrou-se a força necessária para comprimir o *stent* até 40% de seu diâmetro. Foi calculada a inclinação da média das curvas entre o intervalo de deslocamento de 1,48 mm e 2,54 mm, dando como resultado uma rigidez de 0,0788 N/mm (Figura 61). Nos gráficos são apresentadas ilustrações para identificar qual plano foi comprimido o *stent*.

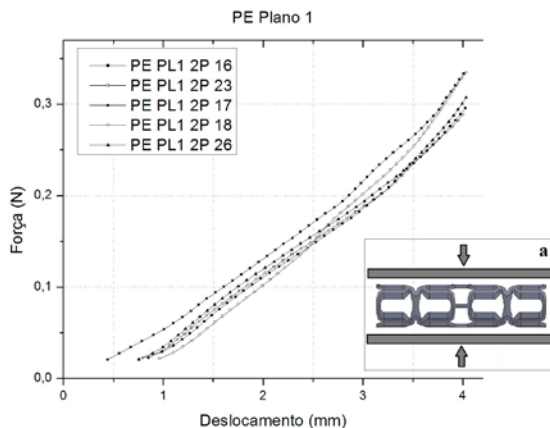


Figura 61 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o *stent* de PEBD.

A Figura 62 mostra o gráfico de força versus deslocamento no plano 2, onde foram calculadas duas inclinações, a primeira entre o intervalo de 0,48-0,84 mm e a segunda entre 2,00-3,09 mm, tendo como resultados 0,089 N/mm e 0,0554 N/mm.

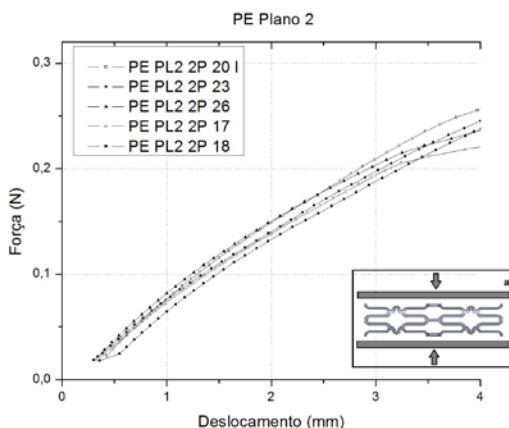


Figura 62 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o *stent* de PEBD.

O plano 1 apresentou uma rigidez maior que o plano 2 para atingir os 4 mm de deslocamento, também apresentou um

comportamento mais linear. Vale ressaltar que a geometria do *stent* influencia o comportamento, e na compressão no plano 1 após 3 mm aproximadamente as estruturas laterais se tocam, agindo como colunas e criando um aumento na rigidez e consequentemente aumentando a força necessária para comprimir o *stent*. Na Figura 63 os círculos mostram os pontos de contato entre a placa e o *stent*.

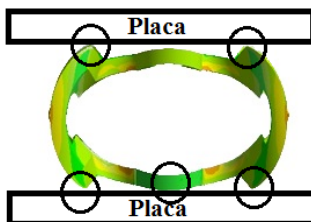


Figura 63 – Ilustração da deformação da geometria do *stent* no plano 1.

A Figura 64 mostra que quando o *stent* tem de ser apoiado para o ensaio no plano 1 ele tem duas linhas de apoio lhe fornecendo estabilidade, enquanto no momento de ser apoiado para o ensaio no plano 2 apenas tem uma linha de apoio e pode resultar em instabilidade no posicionamento durante o ensaio.

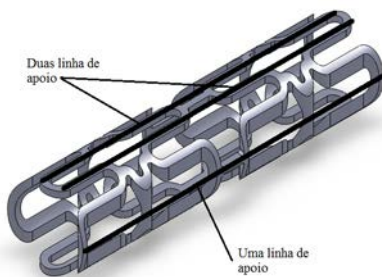


Figura 64 - Linhas de apoio das placas durante ensaio de compressão no plano 1 e 2 do *stent*.

Quando comparados os resultados do ensaio de compressão no DMA com a simulação computacional do ensaio (Figura 65), encontra-se uma diferença marcante. Os resultados de rigidez das simulações estão bem acima daqueles obtidos no ensaio experimental do dispositivo real, o que poderia indicar diferenças dimensionais entre o modelo simulado e o *stent* injetado ou efeitos

do processamento nas propriedades mecânicas do material. Ou seja, diferenças entre as dimensões nominais utilizadas na análise numérica e aquelas realmente obtidas nas peças fabricadas podem ser a origem da discrepância dos resultados, e/ou estas discrepâncias são resultado de diferenças entre o módulo de elasticidade utilizado nas simulações e o módulo de elasticidade do material após processado. A rigidez calculada para 3 mm de deslocamento na simulação computacional foi de 1,28 N enquanto no ensaio no DMA foi de aproximadamente 0,2 N (6 vezes menor).

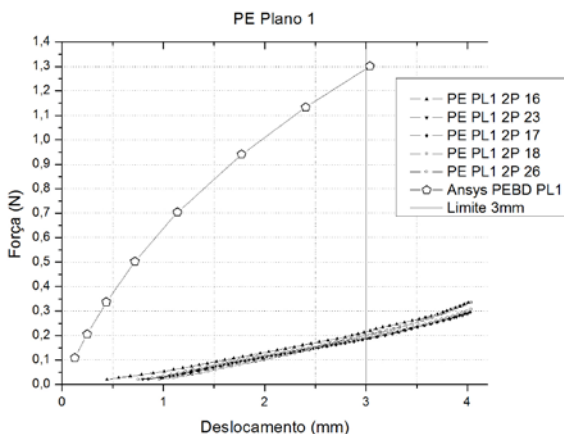


Figura 65 – Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 obtidos no DMA e a simulação computacional para os *stents* de PEBD.

A distribuição de tensões é apresentada na Figura 66. O local de maiores tensões é o ponto médio das colunas, indicado em vermelho (setas pretas), indicando a importância destas colunas para a resistência à compressão no plano 1.

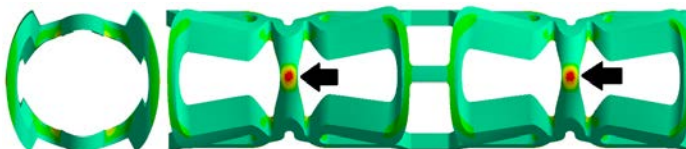


Figura 66 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do *stent* de PEBD no plano 1.

Para fazer visíveis os valores das tensões máximas principais nas quatro configurações dos *stents*, dois com fármaco e dois sem, foi colocada a o gráfico da lenda ampliado do lado de cada gráfico de distribuição de tensões.

N: Compression PE 1 MM
Maximum Principal Stress
Type: Maximum Principal Stress
Unit: MPa
Time: 0.6
6/30/2014 12:23 PM

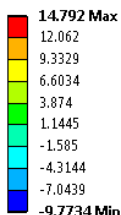


Figura 67 - Lenda das tensões da Figura 66.

Foi identificado no ponto médio das colunas já mencionado um deslocamento axial das cavidades do molde de 50 μm (Figura 68), que gerou no *stent* injetado esse deslocamento, o que pode também ter influência no comportamento diferenciado entre as simulações computacionais e o ensaio de compressão entre duas placas feito no DMA.

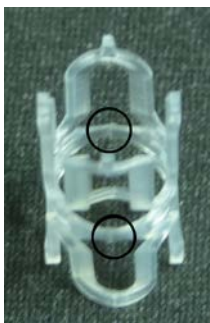


Figura 68 - Ilustração de uma célula do *stent* em pé mostrando a integridade da coluna lateral do *stent* em PEDB.

Fizeram-se medições de diferentes segmentos dos *stents* injetados (perfil anel principal 1, perfil anel principal 4 e perfil *links* centrais, Figura 69) verificando-se diferenças nas larguras dos perfis w_{strut} e nas espessuras ao longo do *stent*. As medições

realizadas para cada segmento não mostraram variações altas, chegando ao máximo em 1%, porém na espessura da coluna central da alimentação e a final houve variações de até 14,1%.

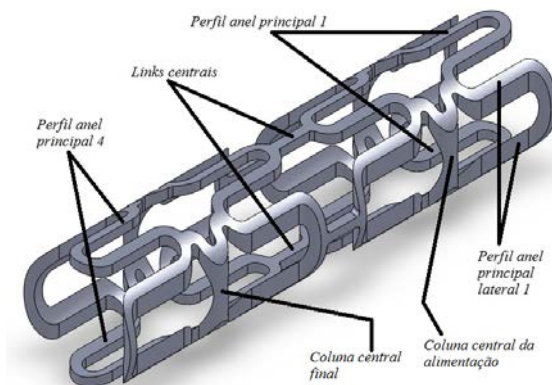


Figura 69 - Ilustração dos segmentos medidos no stent.

Comparando as larguras e espessuras para os mesmos segmentos entre as metades dos *stents* injetados, diferenças de até 9,2% foram encontradas nas larguras e de até 20,9% nas espessuras. Percebeu-se também para as duas cavidades que as dimensões diminuem na medida em que o *stent* é preenchido, ou seja, o *stent* vai se afinando ao longo de seu comprimento, indicando que a pressão de recalque perde seu efeito quanto mais afastado da alimentação está o anel.

Os *stents* injetados apresentaram diferenças consideráveis quando comparados com os projetados no modelo CAD. O perfil anel principal 1, perfil anel principal 4 e perfil *links* centrais tiveram aumento nas suas larguras (chegando até 13,9% a mais) e diminuições nas suas espessuras (chegando até 17,3% a menos). Enquanto no perfil anel lateral 1 e 4 houve diferenças nas larguras e espessuras de até 19,6% (aumento na largura, redução na espessura).

Já para o plano 2 (Figura 70) a diferença de rigidez medida em ensaio de DMA e simulada computacionalmente é menor. Talvez, neste plano a influencia da geometria seja menor, restando somente a influencia na variação de rigidez do material. Em 3 mm

para a simulação computacional a força aplicada foi de 0,42 N (2 vezes o resultado no ensaio em DMA).

A distribuição de tensões (Figura 71) indica um nível menor de sollicitação do *stent* quando comprimido no plano 2. Observa-se que ocorre contato entre os anéis, o que é um efeito indesejado que talvez pudesse ser diminuído reduzindo o comprimento dos anéis (h_c). Entretanto, esta redução pode aumentar as tensões nas seções circulares do anel.

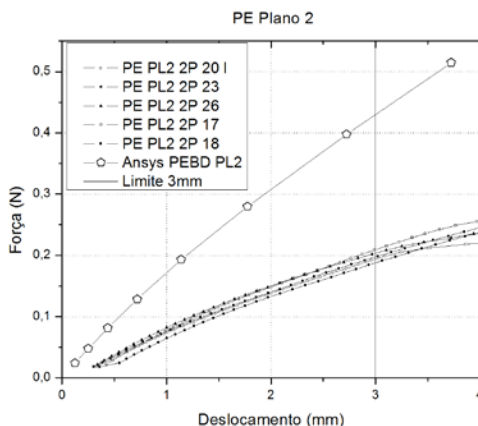


Figura 70 - Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 obtidos no DMA e a simulação computacional para os *stents* de PEBD.



Figura 71 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do *stent* de PEBD no plano 2.

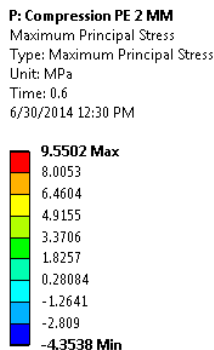


Figura 72 - Lenda das tensões da Figura 71

5.4 MOLDAGEM DOS STENTS DE PEBD COM FÁRMACO

5.4.1 Microscopia eletrônica de varredura

Na análise de microscopia eletrônica do *stent* PEBD com 4% fármaco (Figura 73) pode se observar cristais na forma de agulhas referentes ao fármaco disperso na matriz. Na Figura 73, continuam sendo visíveis os degraus do molde. É possível perceber nas imagens (c,d) pequenas formações em forma de agulha e outras que parecem gotas. As análises de EDS (Figura 74) mostraram que essas formas de agulhas têm ligações químicas com oxigênio que podem ser um indicativo (qualitativo) de conteúdo de fármaco (b) e que o PEBD puro não as tem (a).

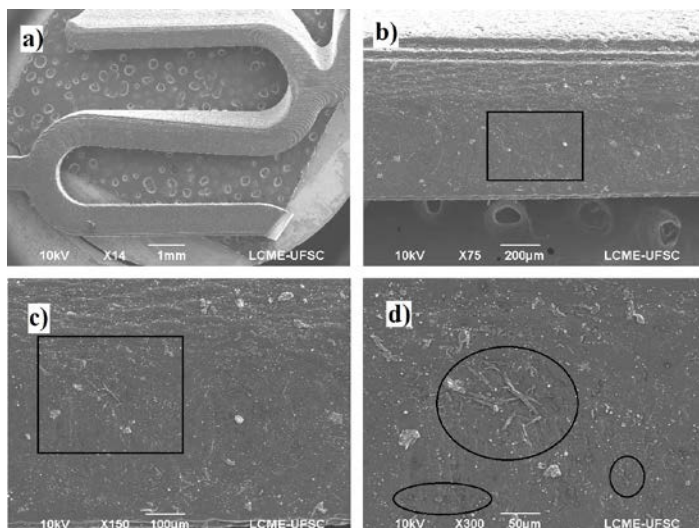


Figura 73 - MEV *Stent* de PEBD com 4% de fármaco.

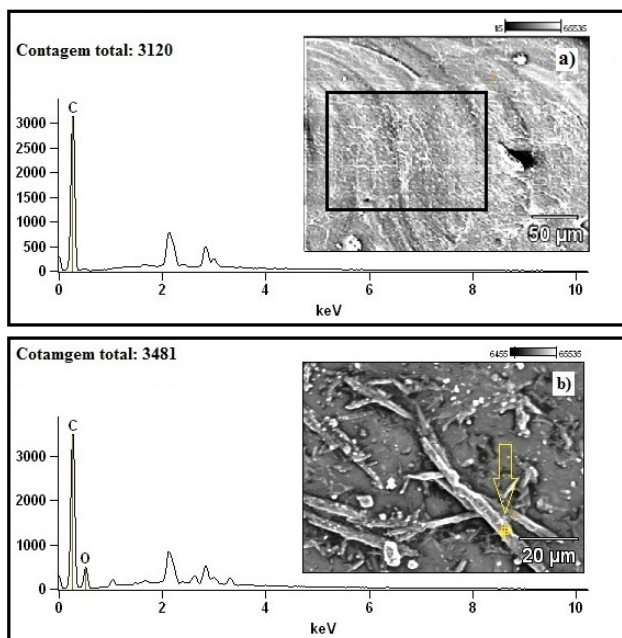


Figura 74 – Análise de microscopia eletrônica e EDS para a matriz de PEBD pura e para os cristais do fármaco, mostrando presença de oxigênio nos cristais do fármaco.

5.4.2 Microscopia óptica

A camada congelada gerada na bucha do *stent* de PEBD com o fármaco é apresentada na Figura 75, foi encontrada uma camada média de $16,4 \pm 2,19 \mu\text{m}$. Também estão encerrados com círculos brancos (parte b) o que seriam esferulitos.

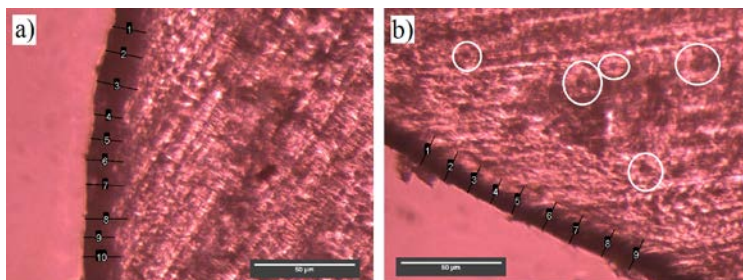


Figura 75 – Micrografias óticas mostrando a camada congelada e esferulitos na bucha do PEBD com fármaco.

Na Figura 76 esta o corte transversal do *stent*, no gráfico podem-se observar as linhas de fluxo circular que também estavam presentes no *stent* de PEBD puro. Os círculos brancos mostram algumas partículas de fármaco.

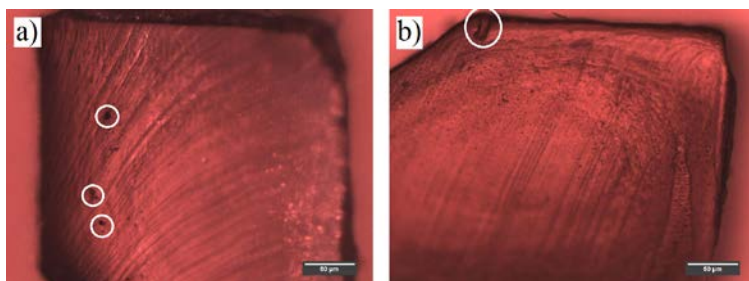


Figura 76 – Micrografias óticas da secção transversal do *stent* de PEBD com fármaco.

Na Figura 77 é apresentada micrografia ótica onde se visualiza facilmente partículas de fármaco em forma de agulhas ao longo da geometria.

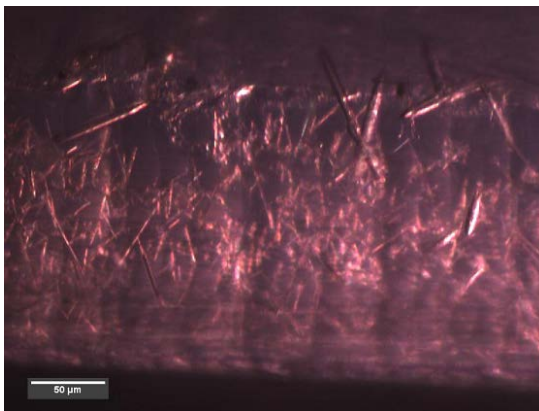


Figura 77 - Vista superficial do *stent* de PEBD com fármaco.

5.4.3 Espectroscopia de infravermelho

Na Figura 78 esta apresentado o espectro de infravermelho para o *stent* em PEBD e para o *stent* de PEBD com ácido acetil salicílico. Em ambos os espectros são observados picos em característicos o PEBD: Em numero de ondas de 720 cm^{-1} corresponde ao movimento *rocking* de CH_2 com intensidade muito forte. Em 1463 cm^{-1} , numa intensidade muito forte o movimento de *bending* dos grupos CH_2 . Em 2850 cm^{-1} com intensidade muito forte têm-se alongamentos das ligações C-H de CH_2 e, finalmente com 2924 cm^{-1} com intensidade muito forte apresenta um alongamento assimétrico das ligações C-H em CH_2 . A adição de 4% do fármaco permitiu observar a presença do mesmo através do aparecimento de picos entre 1000 e 1400 cm^{-1} referentes aos grupamentos de anel aromático e de ligações C-O, bem como um pico em 1650 cm^{-1} referente à ligação C=O do fármaco.

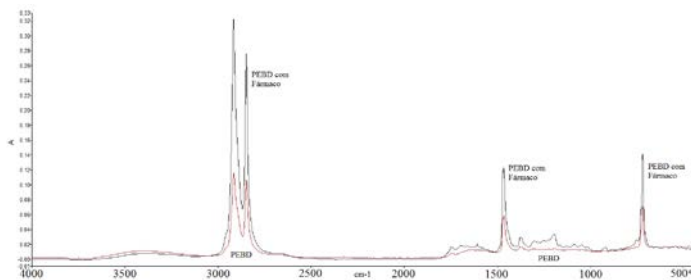


Figura 78 - Espectros de infravermelho do *stent* em PEBD e do *stent* de PEBD com fármaco.

5.4.4 Difração de raios X

O difratograma do *stent* de PEBD com fármaco ácido acetil salicílico mostrou dois picos principais em ângulo de $21,53^\circ$ e $23,81^\circ$ referentes aos planos 110 e 200 da estrutura ortorrômbica (Figura 79). O *stent* de PEBD com fármaco teve grau de cristalinidade, 39,7%, um pouco mais cristalino que o *stent* em PEBD puro, 37,5%.

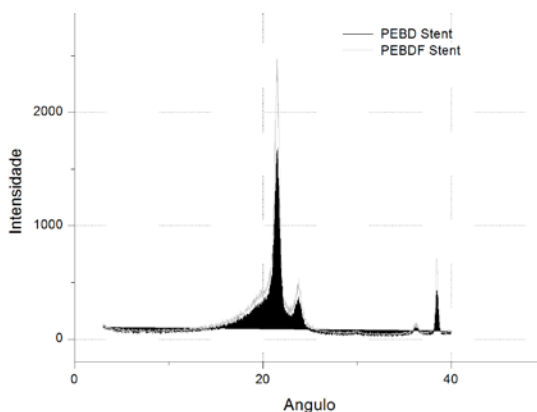


Figura 79 - Difratograma dos *stents* de PEBD com e sem fármaco.

5.4.5 Resistência à compressão

Os *stents* fabricados em PEBD com fármaco foram testados mecanicamente em ensaios de compressão entre duas placas nos dois planos devido à assimetria do *stents*.

Registrou-se a força necessária para comprimir o *stent* até 40% de seu diâmetro (Figura 80). Foi calculada a inclinação da média das curvas. Nos gráficos são apresentadas ilustrações para identificar qual em qual plano (plano 1 ou 2) foi comprimido o *stent*.

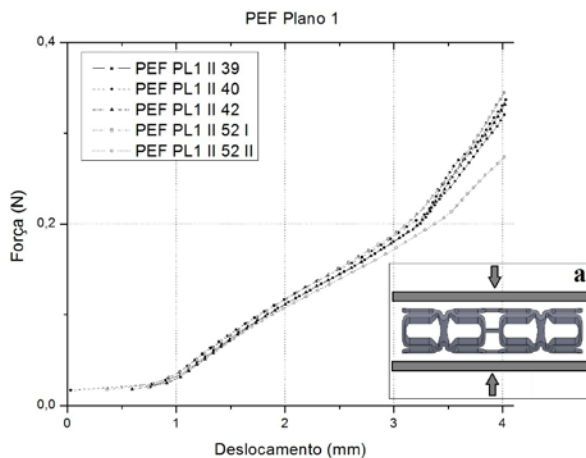


Figura 80 – Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o *stent* de PEBD com fármaco (PEF).

No primeiro intervalo de deslocamento de 1,19 mm a 1,58 mm foi calculada uma rigidez (inclinação) de 0,086 N/mm e, entre o intervalo de 2 mm e 2,74 mm de 0,0654 N/mm. Acredita-se que perto dos 3 mm de deslocamento muda a inclinação devido ao contato entre as placas e as partes laterais do *stent* aumentando a rigidez como já ilustrado na Figura 63. O *stent* de PEBD com fármaco apresentou uma diminuição na rigidez se comparado com o *stent* de PEBD puro no plano 1.

No ensaio de compressão do plano 2 para o *stent* de PEBD com fármaco (Figura 81), a inclinação calculada entre o intervalo de 0,52 mm e 0,99 mm resultou em 0,0776 N/mm e para o intervalo de 1,96 mm e 2,95 mm foi de 0,0452 N/mm. Também houve uma diminuição da rigidez quando comparado ao *stent* de PEBD puro.

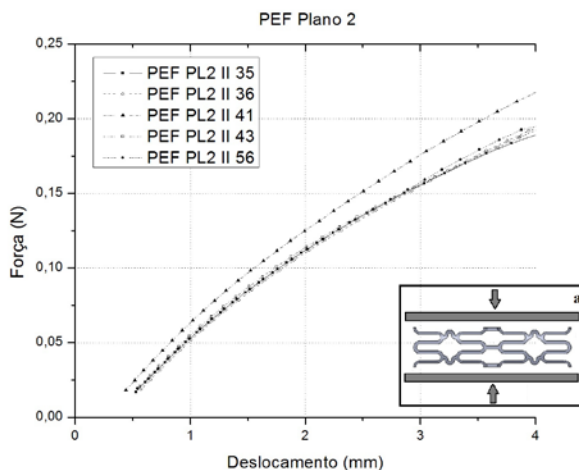


Figura 81 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o *stent* de PEBD com fármaco (PEF).

5.5 MOLDAGEM DOS STENTS DE PCL

Utilizando o molde de alumínio desenvolvido foram realizados experimentos de moldagem por injeção de PCL usando o método *short shot* a fim de otimizar a fabricação por injeção dos *stents*. Uma vez alcançados os melhores parâmetros de injeção foram moldadas peças como mostram as Figura 82 e Figura 83.



Figura 82 - Grupo de *stents* com bucha moldados por injeção de PCL em molde de alumínio.

Posteriormente os *stents* de PCL foram caracterizados e ensaiados mecanicamente.



Figura 83 - *Stent* moldado por injeção de PCL em molde de alumínio.

5.5.1 Microscopia eletrônica de varredura

Na análise por microscopia eletrônica de varredura dos *stents* de PCL pura (Figura 84), pode perceber-se os degraus da usinagem do molde. Em maiores ampliações (200 vezes) na Figura 84-b a superfície do *stent* de PCL parece com menor rugosidade e com orientação ao perfil.

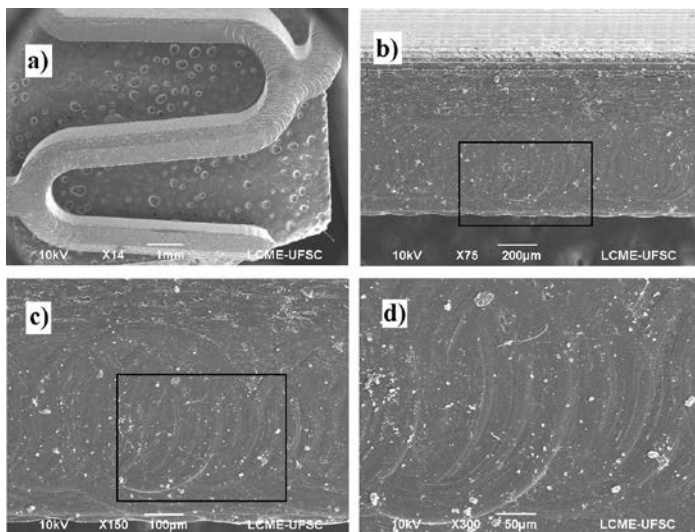


Figura 84 – Micrografias eletrônicas de varredura do *stent* de PCL pura.

Na Figura 85 é mostrada análise de microscopia e de EDS do *stent* de PCL mostrando a presença de carbono e oxigênio na matriz polimérica.

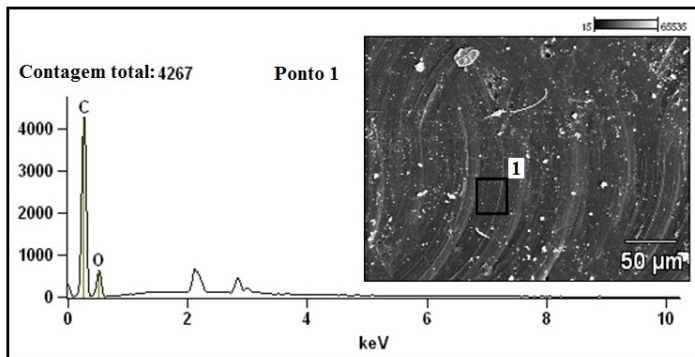


Figura 85- Análise de microscopia eletrônica e EDS para o *stent* em PCL pura.

5.5.2 Microscopia óptica

A Figura 86 mostra a análise por microscopia ótica de transmissão da bucha de injeção dos *stents* em PCL. A análise da espessura da camada congelada mostrou valor médio de $19 \pm 6 \mu\text{m}$.

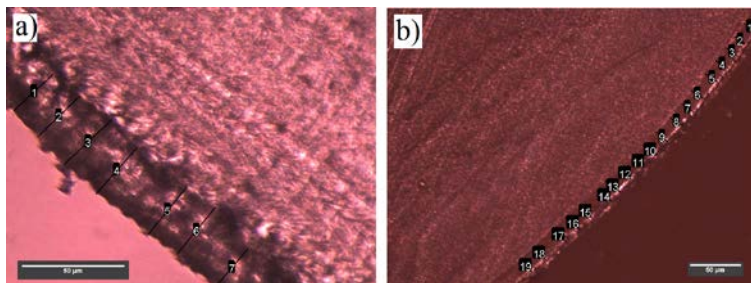


Figura 86 – Micrografia ótica mostrando a camada congelada da bucha do *stent* de PCL.

Na análise por microscopia ótica da secção transversa do *stent* de PCL em aumentos de 100, 200, e 500 vezes (Figura 87), encontraram-se pequenos esferulitos (encerrados nos círculos brancos, Figura 87-c). O valor médio de espessura da camada congelada dos *stents* de PCL foi de $26 \mu\text{m} \pm 1 \mu\text{m}$.

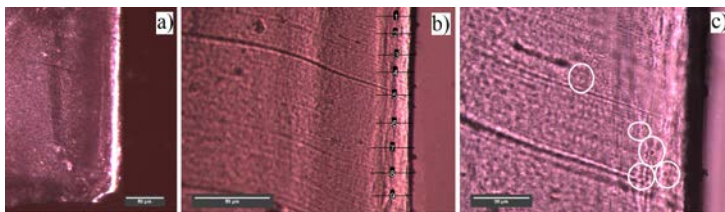


Figura 87 – Micrografia ótica da secção transversal do *stent* em PCL.

5.5.3 Espectroscopia de infravermelho

A Figura 88 apresenta o espectro do *stent* de PCL obtido pela técnica de FTIR-ATR.

Verificaram-se nas amostras de PCL sinais na região de 1720 cm^{-1} , pico este correspondente ao estiramento da banda de carbonila (C=O) (KANUNGO, 2013). YANG (2009) cita que a vibração (C-O-C) em éster pode apresentar bandas de estiramento em uma maior faixa (entre 1300 cm^{-1} e 1160 cm^{-1}). Segundo Paquet et al. (2010) frequências de 2990 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} e 990 cm^{-1} corresponderiam aos grupos CH_2 , O-C=O e C-O .

Shin et al., 2010 ressaltaram que os principais picos de frequências para a PCL eram em 1725 cm^{-1} e 1180 cm^{-1} e representariam vibrações da carboxila (CO) e dos grupos éter (C-O-C) como também verificados na Figura 81. Picos na região de 2951 cm^{-1} e 730 cm^{-1} correspondentes a vibrações C-H de carbonos secundários (CH_2), as quais também variaram de intensidade dependendo o conjunto de parâmetros utilizados. As localizações dos picos se mantiveram inalteradas em relação ao número de onda.

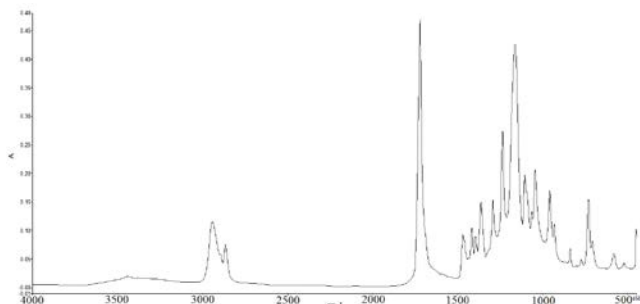


Figura 88 – Espectro de infravermelho do *stent* em PCL.

5.5.4 Difração de raios X

A análise de difração de raios X permitiu calcular o grau de cristalinidade para a policaprolactona usada em *pellets* é de 31,8%.

O grau de cristalinidade encontrado para os *stents* injetados de PCL foi de 45,5 %. Os *stents* de PCL apresentaram em seu difratograma dois picos principais em 21,53° e 23,83° referentes à estrutura ortorrômbica (Figura 89).

A PCL tem estrutura ortorrômbica ($a=7,45\text{\AA}$, $b=4,98\text{\AA}$ e $c=17,05\text{\AA}$) com os picos referentes aos planos 110 e 200 da estrutura ortorrômbica em 21,4° e 23,7° e grau de cristalinidade de até 69%. (KANG; YOON; KIM, 2011; MARK, 1999).

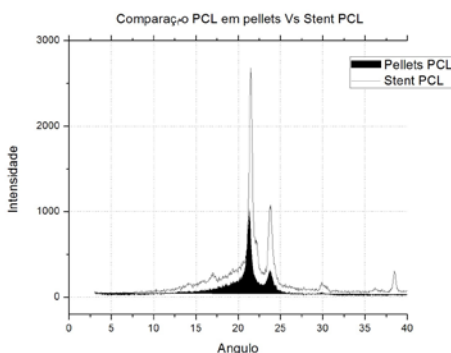


Figura 89 - Difratograma de raios x dos pellets usados e do *stent* fabricados em PCL por moldagem por injeção.

5.5.5 Comportamento sob compressão e simulação computacional

Foi calculada a média das inclinações das curvas (Figura 90) entre intervalos que mostraram (visualmente) um comportamento linear. Foram calculadas duas inclinações entre os deslocamentos de 0,24 mm -0,47 mm e 1 mm-2,04 mm, obtendo como resultados 0,103 N/mm e 0,196 N/mm.

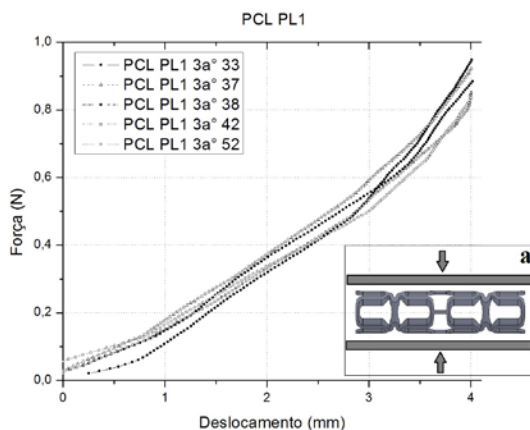


Figura 90 – Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o *stent* de PCL.

A Figura 91 percebe-se, assim como no PEBD que existe diferença notável entre as simulações computacionais e os ensaios feitos no DMA. Em 3 mm de deslocamento a diferença chega ser 4,5 vezes maior nas simulações computacionais.

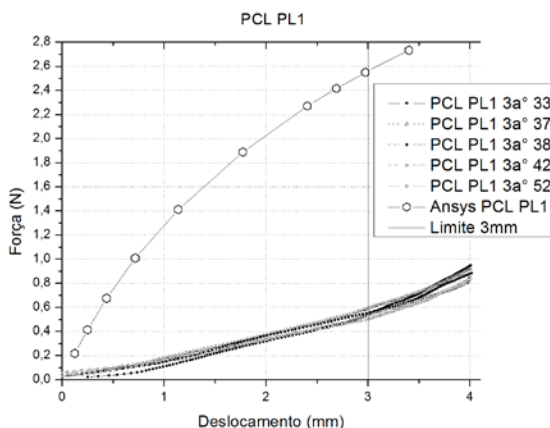


Figura 91 - Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 obtidos no DMA e a simulação computacional para os *stents* de PCL.

Da mesma forma que nos *stents* de PEBD, o local com maiores tensões no plano 1 para os *stents* de PCL é a coluna central (setas pretas na Figura 92) e em forma geral nos mesmos pontos na geometria. Os *stents* de PCL mostraram tensões em níveis maiores quando comparados com as tensões encontradas para os *stents* de PEBD. Prova disso, por exemplo, é que no ponto central da coluna o *stent* em PEBD apresentou-se uma tensão máxima de 14,792 MPa e para o *stent* de PCL de 21,031 MPa.

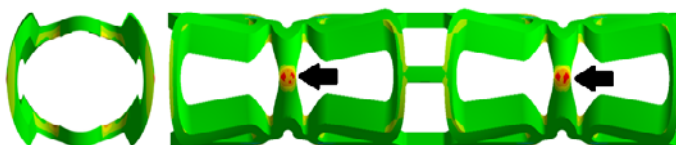


Figura 92 - Distribuição da tensão máxima principal na compressão do *stent* de PCL no plano 1.

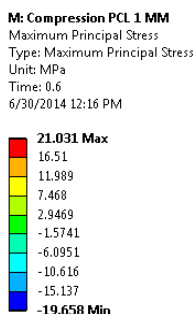


Figura 93 - Lenda das tensões da Figura 92

Levando em conta que a coluna central é um elemento da estrutura do *stent* no plano 1 que tem bastante importância, caberia sugerir que a diferença marcada nas simulações computacionais e no ensaio no DMA seja devida às diferenças dimensionais entre o modelo projetado em CAD e o *stent* injetado apontadas no *stent* em PEBD, principalmente nesta seção (Figura 94).

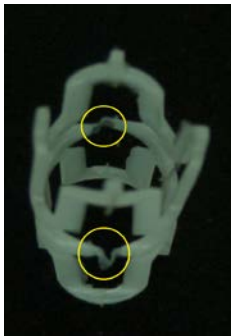


Figura 94 - Ilustração de uma célula do *stent* em pé mostrando a deformação da coluna lateral do *stent* em PCL.

Para a compressão no plano 2 calculou-se a inclinação no intervalo de 1,01 mm e 2,05 mm de deslocamento resultando numa rigidez igual a 0,0904 N/mm (Figura 95). As curvas apresentadas não têm seu início em zero porque na extração manual dos *stents* gerou-se um esticamento e deformação plástica. Depois, ao ser ensaiados no plano 2, a placa de aplicação de força encostou neles antes dos 10 mm de diâmetro nominal. Esta deformação plástica na extração também pode estar relacionado à desigualdade nas curvas no plano 2.

Os *stents* em PCL mostraram-se mais rígidos do que os de PEBD, pelo menos o dobro nos dois planos, resultado que faz sentido, em virtude da PCL ter um módulo de elasticidade maior.

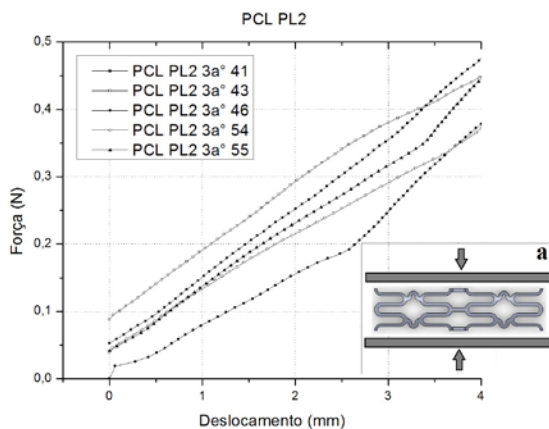


Figura 95 - Gráfico força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 para o *stent* de PCL.

Na Figura 96 é apresentado o comparativo do ensaio de compressão entre duas placas nas simulações computacionais e no DMA. Assim como no comparativo do PEBD, os valores para a simulação computacional são maiores, neste caso 2,5 vezes aproximadamente (para 3 mm de deslocamento). Acredita-se que essas diferenças de valores têm relação com as diferenças dimensionais entre o *stent* injetado e o projetado.

A Figura 97 apresenta a distribuição de tensões para o plano 2 de compressão. Esta distribuição é similar àquela do *stent* em PEBD. Também os anéis do *stent* estão encostando um com outro. No caso de acontecer uma sobreposição dos anéis talvez isso possa gerar um mau posicionamento do *stent* depois.

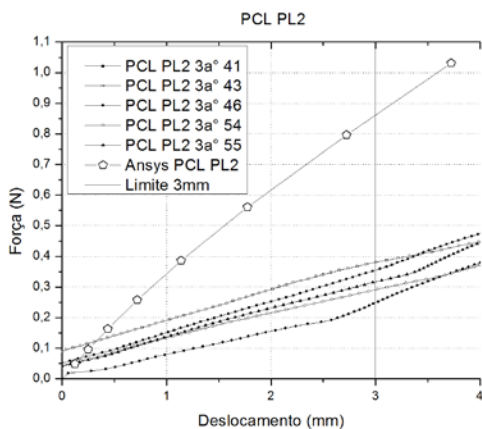


Figura 96 – Gráfico comparativo de força versus deslocamento no ensaio de compressão entre duas placas no plano 2 obtidos no DMA e a simulação computacional para os *stents* de PCL.

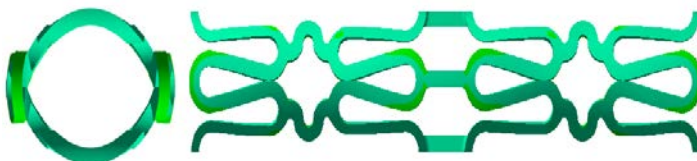


Figura 97 - Distribuição de tensões na compressão do *stent* da PCL no plano 2.

O: Compression PCL 2 MM
Maximum Principal Stress
Type: Maximum Principal Stress
Unit: MPa
Time: 0.6
6/30/2014 12:27 PM

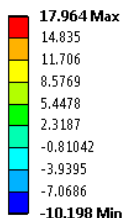


Figura 98 - Lenda das tensões da Figura 97.

5.6 MOLDAGEM DOS STENTS DE PCL COM FÁRMACO

Utilizando o molde de alumínio foram injetados *stents* de PCL com ácido acetilsalicílico o método *short shot* a fim de otimizar a fabricação por injeção. Uma vez alcançado os melhores parâmetros de injeção foram moldadas peças como mostra a Figura 99. Posteriormente os *stents* de PCL com fármaco foram caracterizados e ensaiados mecanicamente.



Figura 99 - *Stent* moldado por injeção de PCL com fármaco em molde de alumínio.

5.6.1 Microscopia eletrônica de varredura

Na análise por microscopia eletrônica de varredura dos *stents* de PCL pura (Figura 100), pode se perceber também a presença dos degraus da usinagem do molde. Em maiores ampliações percebe-se que a superfície do *stent* de PCL com fármaco tem rugosidade semelhante ao *stent* de PCL pura apresentado na secção anterior (item 5.5.1).

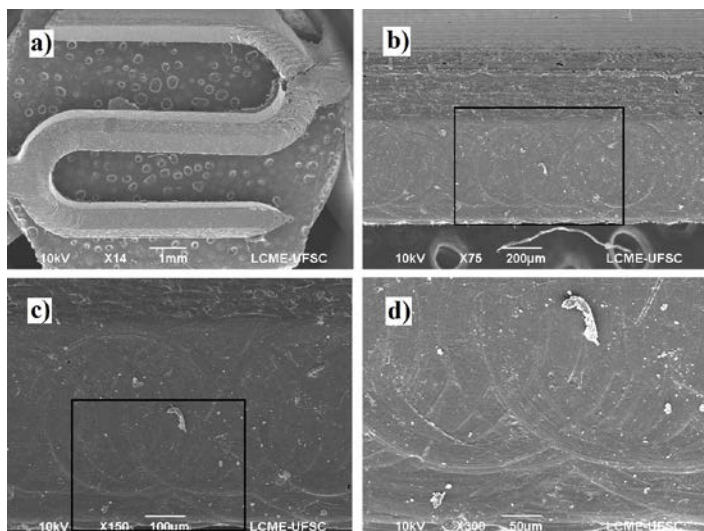


Figura 100 - MEV *stent* de PCL com fármaco

Na Figura 101 é apresentada análise de microscopia e de EDS da matriz e de domínios do fármaco mostrando a proporção de carbono e oxigênio da matriz polimérica (Ponto 4) e de uma partícula na superfície do *stent*. (Ponto 1), mas que não permite inferir a presença de fármaco.

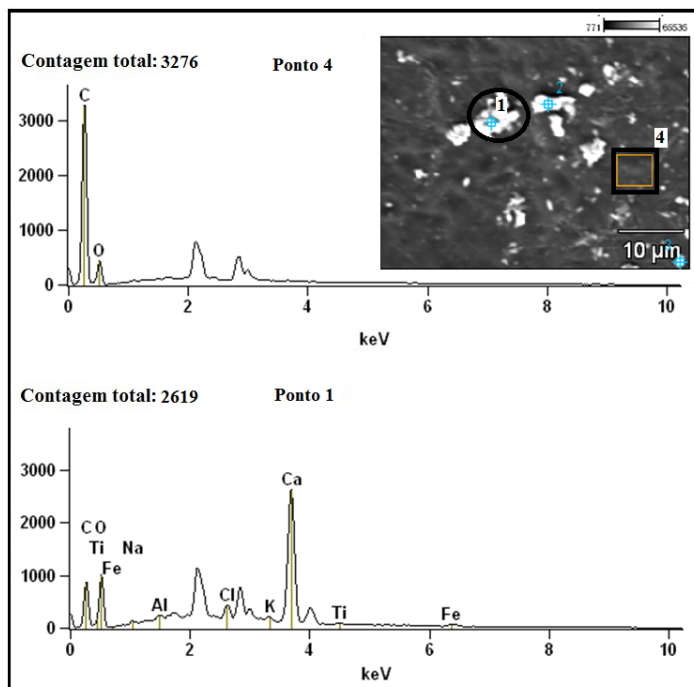


Figura 101 – Análise por microscopia eletrônica e EDS do *stent* de PCL com fármaco.

5.6.2 Microscopia óptica

A camada congelada na bucha de PCL com fármaco apresentou uma espessa camada congelada de em media $125 \mu\text{m} \pm 13 \mu\text{m}$. Na Figura 102 estão apresentadas duas imagens que mostram a camada congelada e cristalitos (interior de círculos brancos).

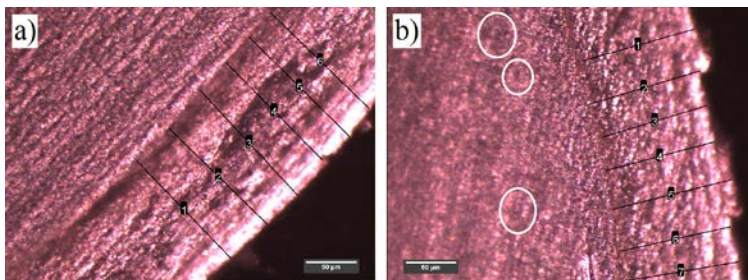


Figura 102 – Imagens de microscopia ótica de transmissão da congelada na bucha do *stent* de PCL com fármaco.

Na Figura 103 apresentam-se imagens de microscopia ótica da superfície do *stent* de PCL com fármaco onde podem ser vistos domínios e partículas provavelmente do fármaco na matriz de PCL.

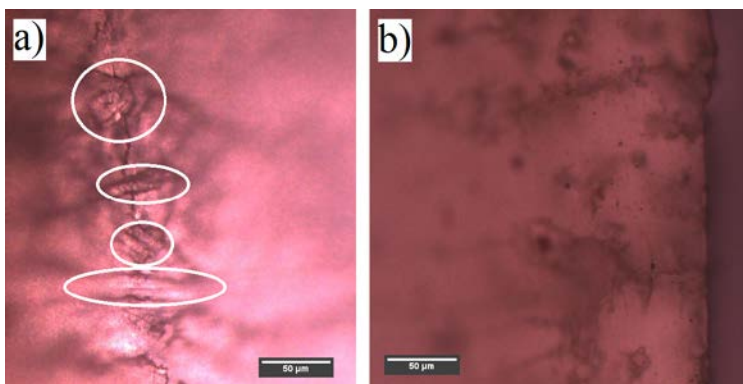


Figura 103 - Imagens de microscopia ótica da superfície do *stent* de PCL com fármaco.

5.6.3 Espectroscopia de infravermelho

Na Figura 104 são mostrados os espectros de infravermelho do *stent* de PCL com e sem o fármaco ácido acetil salicílico.

Ambos os espectros, apresentam os picos principais da PCL em 2942, 1722 e 1162 cm^{-1} , correspondente aos grupos CH_2 , $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}-\text{O}$. A presença de 1% do ácido acetil salicílico modificou somente o numero de sinais na região de 1050 a 1300 cm^{-1} relativa às ligações C-O do fármaco.

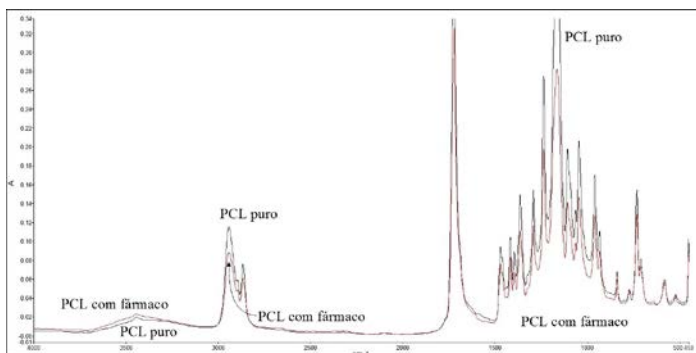


Figura 104 – Espectros de infravermelho do *stent* em PCL e do *stent* em PCL com Fármaco.

5.6.4 Difração de raios X

Na análise por difração de raios X o *stent* de PCL com fármaco apresentou os picos cristalinos 110 e 200 da estrutura ortorrômbica da PCL. O *stent* de PCL com fármaco também mostrou um grau de cristalinidade maior ,45%, do que os *pellets* , 32%. Na Figura 105 é apresentado o difratograma do *stent* de PCL puro e também do *stent* de PCL com fármaco.

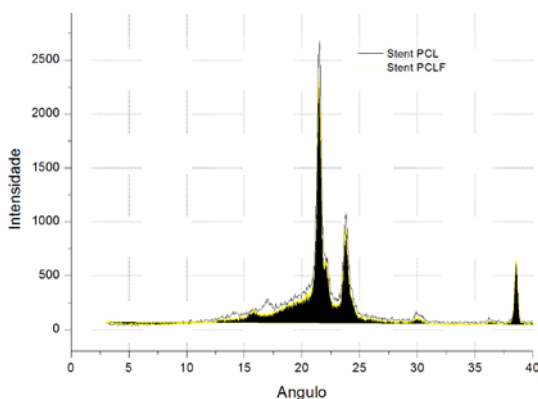


Figura 105 – Difratogramas dos *stents* de PCL com fármaco (PCLF) e sem fármaco (PCL).

5.6.5 Resistência à compressão

O ensaio de compressão no *stent* de PCL com fármaco foi apenas realizado em um dos dois planos do *stent*, isto por conta da pouca quantidade de peças em boas condições disponíveis a serem ensaiadas. O critério para escolher o plano foi selecionar para o ensaio o plano com as melhores condições (visualmente) para ser ensaiado. Foi possível ensaiar 4 *stents*, Figura 106. Foi calculada uma inclinação entre os intervalos de 1,49 mm e 2,52 mm, sendo o resultado 0,195 N/mm. A adição de fármaco pareceu não afetar o comportamento mecânico na PCL, levando em conta que a inclinação para o plano 1 da PCL pura foi de 0,196 N/mm.

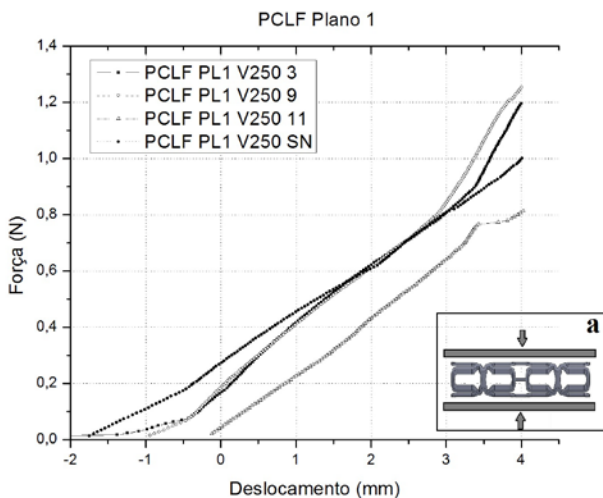


Figura 106 – Curva força versus deslocamento para o ensaio de compressão entre duas placas no plano 1 para o *stent* de PCL com fármaco (PCLF).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mapearam-se as necessidades e os requisitos para o desenvolvimento de stent polimérico com geometria e propriedades adequadas. Projetou-se o modelo geométrico de stent que satisfaça as necessidades levantadas bem como requisitos de fabricação. Embora existam inúmeros parâmetros para projetar um stent, acredita-se que seriam importantes requisitos com relevância no comportamento mecânico do *stent* tais como flexibilidade, resistência radial, resistência longitudinal, além de requisitos para o desempenho da prótese no corpo como evitar a restenose e a formação de coágulos, influência da geometria no processo de colocação (evitar a má colocação) e liberação do fármaco incorporado.

Foram projetados e fabricados por usinagem os moldes protótipos para injeção do stent em resina epóxi e em alumínio. A geometria complexa dos stents exige que a fabricação do molde seja adequada. Devido falta de resposta de ferramentarias sobre a possibilidade de fabricar o molde foi necessário. Foi necessário modificar a geometria inicial do *stent* para conseguir injetar e extrair a peça em moldes de duas cavidades em resina epóxi e em alumínio fabricado na própria Universidade. Existiram limitações no processo de usinagem tal como a baixa velocidade de rotação e a rigidez da máquina CNC, que para o processo de micro-fresado são fatores limitantes na fabricação do molde com relação ao tempo de usinagem e a qualidade da superfície usinada.

Selecionou-se os materiais poliméricos e o fármaco a serem injetados baseados em critérios de bioestabilidade (PEBD), bioreabsortividade (PCL) e caráter antiagregante (ácido acetilsalicílico); bem como as condições de processamento que possibilitem a moldagem por injeção dos *stents* em PEBD e PCL. Os moldes em resina e em alumínio foram testados e realizou-se a otimização dos parâmetros de processo para injeção de *stents* de PEBD e PCL.

Para o processo de injeção dos *stents* foram encontrados parâmetros adequados que permitissem injetar as peças, inicialmente no molde em resina epóxi para chegar nos parâmetros para o molde de alumínio.

Fabricaram-se *stents* por moldagem por injeção e puros e com fármaco incorporado e os resultados mostraram que no PEBD com fármaco mostraram que é possível misturar um fármaco com um polímero diretamente na injetora, que foi evidenciado nas imagens de microscopia óptica, o que é uma vantagem importante ao reduzir o número de etapas de processamento evitando uma premistura por extrusão.

A morfologia e as propriedades mecânicas foram analisadas mediante o uso de imagens MEV, microscopias óticas, difração de raios-X, espectroscopia por infravermelho e ensaios mecânicos de compressão entre duas placas simulados computacionalmente e numa máquina de DMA.

As imagens da MEV mostraram um bom acabamento superficial das cavidades embora existam marcas no *stents* decorrentes do processo de usinagem. Na espectroscopia por infravermelho foi possível inferir a presença do fármaco na matriz polimérica.

Nas imagens de microscopia óptica constatou-se a camada congelada e a presença de cristalitos na bucha de ambos os materiais empregados. Não se evidenciou camada congelada e presença de cristalitos na secção transversal dos *stents* de PEBD, mas houve indicativos que nos *stents* de PCL teria se formado camada congelada.

Os ensaios mecânicos de compressão forneceram uma panorama do comportamento mecânico dos *stents* de PEBD e de PCL com e sem fármaco. A simulação computacional do ensaio de compressão mostrou diferenças entre o comportamento do *stent* projetado para fabricação (modelo CAD) e o *stent* fabricado em PEBD e PCL causadas por diferenças dimensionais, revelando as dificuldades de fabricação do molde e de injeção dos *stents* devido a geometria complexa de dimensões micrométricas.

7. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que a partir da geometria definida no projeto, foi possível fabricar moldes em resina epóxi e em alumínio e, injetar stents poliméricos com e sem fármaco moldados por injeção, e que a qualidade dimensional destes stents pode ser melhorada com o uso de um projeto de molde mais adequado (molde com mais de três partes) e modificações no processo como o uso de canais de alimentação e molde quentes.

8. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Diferentes quesitos podem ser testados no futuro para continuar e/ou melhorar este trabalho:

- Fabricar um molde de cinco partes (quatro cavidades e um núcleo) para injeção de *stents* poliméricos.
- Realizar a moldagem por injeção de *stents* poliméricos utilizando canal de alimentação quente e o molde aquecido.
- Testar outros fármacos que possam contribuir na recuperação do processo angioplastia com *stent* polimérico.
- Modificar a geometria do *stent* para avaliar a influencia desta no comportamento mecânico das peças
- Fazer ensaios de compressão radial e longitudinal experimentais e simulação computacional para caracterizar o comportamento destes *stents* em outros modos de solicitação.
- Realizar ensaios de liberação de fármacos nos *stents* fabricados.
- Fazer para trabalhos futuros a análise de *stents* com fármaco no departamento de química da UFSC no equipamento de infravermelho com microscopia óptica que permitiria avaliar o conteúdo de fármaco de modo a integrar dois ensaios em um só.

REFERÊNCIAS

ABIZAID, A.; COSTA, J. R. *New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems*. ***Circulation. Cardiovascular interventions***, v. 3, n. 4, p. 384–93, ago. 2010.

AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY. *Final report on the safety assessment of polyethylene*. ***International journal of toxicology***, v. 26 Suppl 1, p. 115–27, jan. 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR ISO 3855: Fresas — Nomenclatura., 2012, 15 f. Disponível em: < <http://www.abntcatalogo.com.br/norma.aspx?ID=091060#>>. Acesso em: 15 out. 2013.

BASNETT, P.; ROY, I. *Microbial production of biodegradable polymers and their role in cardiac stent development*. p. 1405–1415, 2010.

BRYCE, D. ***Plastic Injection Molding: mold design and construction fundamentals***. Dearborn: *Society of Manufacturing Engineers*, 1998. v. IIIp. 186

CANEVAROLO JR., S. V. **CIÊNCIA DOS POLIMEROS**. 2da Edição ed. São Paulo: [s.n.]. p. 280

CAVALHEIRO, A. Z. **PROPRIEDADES DE PEÇAS DE PAREDES ESPESAS E FINAS DE POLIPROPILENO ISOTÁTICO INJETADAS EM MOLDES-PROTÓTIPO**. Florianópolis. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2007.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS. **Materiais avançados no Brasil 2010-2022**. Brasília: [s.n.]. p. 360

CESCONETTO, A. C. **An Experimental analisys of burr formation in micro-end-milling.** [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.

CHEAH, C. M.; CHUA, C. K.; LEE, C. W.; FENG, C.; TOTONG, K. **Rapid prototyping and tooling techniques: a review of applications for rapid investment casting.** *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, v. 25, p. 308-320. 2005

DASH, A K.; CUDWORTH, G. C. *Therapeutic applications of implantable drug delivery systems.* **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 40, n. 1, p. 1–12, jul. 1998.

DE A. SILVA, E. M. et al. *An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation.* **Thermochimica Acta**, v. 414, n. 1, p. 101–104, maio 2004.

DICIONÁRIO MÉDICO (Comp.). **Estenose.** Disponível em: <<http://www.dicionariomedico.com/display.php?action=search&word=estenose>>. Acesso em: 2 jul. 2014.

EFUNDA. Milling: Introduction. [S.l.: s.n.], 2013, il. Available on: <<http://www.efunda.com/processes/machining/mill.cfm>>. Acesso em: 18 setembro 2013.

GARG, S.; BOURANTAS, C.; SERRUYS, P. W. *New concepts in the design of drug-eluting coronary stents.* **Nature reviews. Cardiology**, v. 10, n. 5, p. 248–60, maio 2013.

GARG, S.; SERRUYS, P. W. *Coronary stents: looking forward.* **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 10 Suppl, p. S43–78, 31 ago. 2010.

GORE MEDICAL. **Medical properties of nitinol stents and stents-graft.** Disponível em: <<http://www.goremedical.com/resources/dam/assets/AQ0066EN1.V3.MECH.BKLT.FNL.mr.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2014.

GROGAN, J. A.; LEEN, S. B.; MCHUGH, P. E. *Comparing coronary stent material performance on a common geometric platform through simulated bench testing. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, v. 12, p. 129–38, ago. 2012.

GUADAGNO, L. et al. *Chemical and morphological modifications of irradiated linear low density polyethylene (LLDPE). Polymer Degradation and Stability*, v. 72, p. 175–186, 2001.

GUARNIZO, R. L. **DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO PARA A GERAÇÃO DE TRAJETÓRIAS PARA O FRESAMENTO DE CAVIDADES EM PEÇAS PRISMÁTICAS COM MÚLTIPLAS FERRAMENTAS.** Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.

JESUS, M. S. **DESENVOLVIMENTO DE UM COMPÓSITO POLÍMERO-METAL À BASE DE RESINA EPÓXI PARA APLICAÇÕES EM MOLDES RÁPIDOS.** Florianópolis. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2005.

JIANG, W. et al. *Morphology , Wettability , and Mechanical Properties of Polycaprolactone / Hydroxyapatite Composite Scaffolds With Interconnected Pore Structures Fabricated by a Mini-Deposition System. Society of Plastics Engineers*, 2012.

KANG, D.; YOON, H.; KIM, G. *Improvement of Mechanical Properties of Polycaprolactone Scaffolds by Applying Piezoelectric Vibration System Based on a Dispensing Process : A New Concept. Wiley Online Library*, 2011.

KEEDY, E.; FENG, Q. *A physics-of-failure based reliability and maintenance modeling framework for stent deployment and operation. Reliability Engineering & System Safety*, v. 103, p. 94–101, jul. 2012.

KHAN, W.; FARAH, S.; DOMB, A. J. *Drug eluting stents: developments and current status. Journal of controlled release :*

official journal of the Controlled Release Society, v. 161, n. 2, p. 703–12, 20 jul. 2012.

KLAUSS, P. **DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS POLIMÉRICOS IMPLANTÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO DE FÁRMACO FABRICADOS POR SINTERIZAÇÃO SELETIVA A LASER**. Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

KWEON, H. et al. *A novel degradable polycaprolactone networks for tissue engineering*. **Biomaterials**, v. 24, n. 5, p. 801–8, fev. 2003.

LEMO, P. A. et al. *Stent Coronário de Liga Cobalto-Cromo Concebido no Brasil: Achados Histológicos Preliminares em Modelo Experimental Porcino*. v. 15, n. 4, p. 378–385, 2007.

LIDWELL, W.; HOLDEN, K.; BUTLER, J. **Universal Principles of Design**. [s.l.] Rockport, 2010.

LIU, S.-J. et al. *Fabrication of balloon-expandable self-lock drug-eluting polycaprolactone stents using micro-injection molding and spray coating techniques*. **Annals of biomedical engineering**, v. 38, n. 10, p. 3185–94, out. 2010.

LIU, S.-J. et al. *In-vitro release of anti-proliferative paclitaxel from novel balloon-expandable polycaprolactone stents*. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 5, p. 1129–1135, jul. 2011.

MARK, J. E. (ED.). **Polymer data handbook**. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1999. p. 1112

MARQUES, D. R. et al. *Analysis of Poly(Lactic-co-Glycolic Acid)/Poly(Isoprene) Polymeric Blend for Application as Biomaterial*. **Polímeros Ciência e Tecnologia**, v. 23, n. 5, p. 579–584, 2013.

MEDSCAPE. **An Expert Interview With Dr. Julio Palmaz: Part I -- Serendipity and the Stent**. Disponível em:

<<http://www.medscape.com/viewarticle/474644>>. Acesso em: out. 2013.

MENGES, G.; MICHAELI, W.; MOHREN, P. ***How to Make Injection Molds***. Third Edit ed. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2001. p. 643

MICHAELI, W. et al. ***Training in Injection Molding: A text and a workbook***. 2th. ed. Munich: Hanser, 2001. p. 148

MOORE, Wesley S.; AHN, Samuel S. (Ed.). ***ENDOVASCULAR SURGERY***. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. 844 p.

MORTIER, P. et al. *Virtual bench testing of new generation coronary stents*. ***EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology***, v. 7, n. 3, p. 369–76, jul. 2011.

MURPHY, B. P. et al. *The stress-strain behavior of coronary stent struts is size dependent*. ***Annals of biomedical engineering***, v. 31, n. 6, p. 686–91, jun. 2003.

NETTO, A. D. C. S. **DESENVOLVIMENTO DE COMPÓSITO DE RESINA EPÓXI E FIBRAS CURTAS DE AÇO PARA FABRICAÇÃO RÁPIDA DE MOLDES PARA INJEÇÃO DE TERMOPLÁSTICOS**. Florianópolis. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2008.

NISHIO, S. et al. *Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents*. ***Circulation***, v. 125, n. 19, p. 2343–53, 15 maio 2012.

NUÑEZ, Neider Nadid Romero. **Síntese estrutural e otimização dimensional de mecanismos de direção**. 2014. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

PAGGI, Rodrigo Acácio. **FABRICAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE POLICAPROLACTONA/FÁRMACOS POR EXTRUSÃO APLICÁVEIS NA REGENERAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS.** 2014. 215 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

PANT, S.; BRESSLOFF, N. W.; LIMBERT, G. *Geometry parameterization and multidisciplinary constrained optimization of coronary stents.* **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, v. 11, n. 1-2, p. 61–82, jan. 2012.

PAQUET, O. et al. *Surface modification of cellulose by PCL grafts.* **Acta Materialia**, v. 58, n. 3, p. 792–801, fev. 2010.

PARK, J.; LAKES, R. S. **Biomaterials : An introduction.** Third ed. [s.l: s.n.]. p. 561

PEREIRA, L. E. C. **ANÁLISE POR SISTEMAS CAE DE PONTOS DE INJEÇÃO DE SEÇÃO RETANGULAR PARA MOLDES FABRICADOS EM RESINA TERMOFIXA.** Florianópolis. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA, 2007.

PISTORELLO, R. A. **AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE PROJETO DE SISTEMAS DE REFRIGERAÇÃO APLICADOS A MOLDES FABRICADOS POR VAZAMENTO DE RESINA EPÓXI (VRE), ATRAVÉS DE ESTUDOS EM SISTEMA CAE.** Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.

PRABHU, S. et al. *Engineering assessment of the longitudinal compression behaviour of contemporary coronary stents.* **EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology**, v. 8, n. 2, p. 275–81, 20 jun. 2012.

PURANIK, A. S.; DAWSON, E. R.; PEPPAS, N. A. *Recent advances in drug eluting stents. International journal of pharmaceutics*, v. 029, p. 1–15, 29 out. 2012.

PURE, U. O. F.; CHEMISTRY, A. INTERNATIONAL, UNION OF PURE GLOSSARY OF BASIC TERMS IN POLYMER. v. 68, n. 12, 1996.

RATNER, B.; HOFFMAN, A. ***Biomaterials science: an introduction to materials in medicine***. 2nd. ed. [s.l.] Elsevier, 2004. v. Second edip. 879

REZGUI, F. et al. *Deformation and damage upon stretching of degradable polymers (PLA and PCL)*. ***Polymer***, v. 46, n. 18, p. 7370–7385, ago. 2005.

ROSATO, D.; ROSATO, M. ***Injection molding handbook***. 3th. ed. [s.l.] Kluwer Academic, 2000.

SAORIN, I. A. **ANÁLISE NUMÉRICA DO COMPORTAMENTO MECÂNICO DE STENT POLIMÉRICO**. Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.

SHIN, K.-H. et al. *Direct coating of bioactive sol–gel derived silica on poly(ϵ -caprolactone) nanofibrous scaffold using co-electrospinning*. ***Materials Letters***, v. 64, n. 13, p. 1539–1542, jul. 2010.

SIBILIA, Francesca. ***RESORBABLE PCL MESHES IBUPROFEN-LOADED FOR ORBITAL FLOOR REPAIR***. 2013. 105 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Biomédica, Politécnico di Milano, Milan, 2013

VERT, M. et al. *Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters*. v. 3, 1992.

VIEIRA, L. F. **INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS DE PROCESSAMENTO E GEOMETRIA EM PROPRIEDADES**

MECÂNICAS DE PEÇAS DE PS, PC E PLA MOLDADAS POR INJEÇÃO. Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. *The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century.* **Progress in Polymer Science**, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, out. 2010.

ZEPON, K. M. FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO DE ANTIBIÓTICO VISANDO APLICAÇÕES MÉDICAS. Florianópolis. Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

APÊNDICE A

A geometria que foi escolhida para fazer o teste de usinagem é apresentada na Figura 107. A geometria da figura a) foi o primeiro teste feito, ele deu uma idéia do tempo de usinagem e se a geometria escolhida retornava o que se precisava descobrir. Já na figura b) foi feito um quadrado simples com uma superfície curva nos cantos para simular as curvas da cavidade, eliminou-se a geometria de espiral porque queria se observar melhor os degraus deixados pela ferramenta quando modificados as profundidades de corte axial e radial. O ensaio completo feito no bloco de alumínio é mostrado na Figura 108.

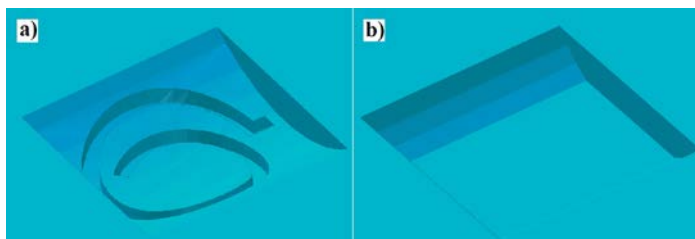


Figura 107 - Geometrias testes de usinagem Al



Figura 108 - Ensaio de usinagem em alumínio

Ela apresenta três divisões dos ensaios, a parte a) que foram os testes com a ferramenta de 3 mm de topo esférico; b) que são os ensaios com a ferramenta de 1 mm de topo esférico e, c), os ensaios com a ferramenta de 0,5 mm de topo reto. Na área a) os ensaios começam de esquerda para direita por colunas, na primeira coluna é variada a velocidade de corte, V_c , na segunda coluna é variada a profundidade axial, a_p , e na terceira varia a profundidade radial, a_e . Na área b) os ensaios começam de direita para esquerda, na mesma ordem do que a primeira ferramenta, variam V_c , a_p e a_e . Finalmente na área c) estão os ensaios da ferramenta de 0,5 mm e também começam de direita para esquerda e variam os mesmos parâmetros na mesma ordem. A Tabela 10 apresenta as variações dos diferentes parâmetros nas ferramentas.

Nos ensaios tentou-se sempre utilizar uma velocidade de corte alta para manter um f_z alto e evitar amassar o material e gerar rebarbas na superfície, e também com o intuito de diminuir o tempo de usinagem. Também foram utilizadas ferramentas de topo redondo sempre que possível, pois a cavidade e o perfil tinham

superfícies curvas. Contudo, usar ferramentas de topo redondo faz com que a profundidade de corte radial, a_e , precise ser reduzida ao máximo para evitar o aumento da rugosidade por conta do processo de usinagem.

Tabela 10 - Parâmetros do ensaio de usinagem em alumínio

Parâmetros/ Ferramenta		V_c [mm/min]	a_p [mm]	a_e [mm]	R.P.M	t de op. (h)
3 mm Esférica	Variação de V_c	720	0,1	0,25	12000	0,1
		620				0,1
		520				0,1
		420				0,2
		320				0,2
	Variação de a_p	720	0,08	0,25	12000	0,1
			0,07			0,1
			0,06			0,2
			0,05			0,2
			0,04			0,3
	Variação de a_e	720	0,04	0,21	12000	0,3
				0,17		0,3
				0,13		0,4
				0,09		0,6
				0,05		1,1
1 mm Esférica	Variação de V_c	240	0,08	0,6	12000	0,1
		200				0,1
		160				0,1
		120				0,1
		80				0,2
	Variação de a_p	240	0,07	0,6	12000	0,1
			0,06			0,1
			0,05			0,1
			0,04			0,1
			0,03			0,2
	Variação de a_e	240	0,05	0,5	12000	0,1
				0,4		0,1
				0,3		0,2
				0,2		0,2
				0,1		0,4
				0,05		0,7
				0,03		1,1
0,5 mm reta	Variação de V_c	240	0,05	0,3	12000	0,2
		200				0,2
		160				0,3

		<u>120</u>			<u>0,3</u>
		80			0,5
Variação	240	<u>0,04</u>	0,3	12000	<u>0,2</u>
de a_p		<u>0,03</u>			<u>0,3</u>
		<u>0,02</u>			<u>0,4</u>
		<u>0,01</u>			<u>0,8</u>
Variação	240	0,03	<u>0,25</u>	12000	<u>0,3</u>
de a_e			<u>0,2</u>		<u>0,4</u>
			<u>0,15</u>		<u>0,5</u>
			<u>0,1</u>		<u>0,6</u>
			<u>0,05</u>		<u>1,2</u>

APÊNDICE B –

A Figura 109 mostra o desenho do núcleo usado no desenvolvimento do molde de três partes.

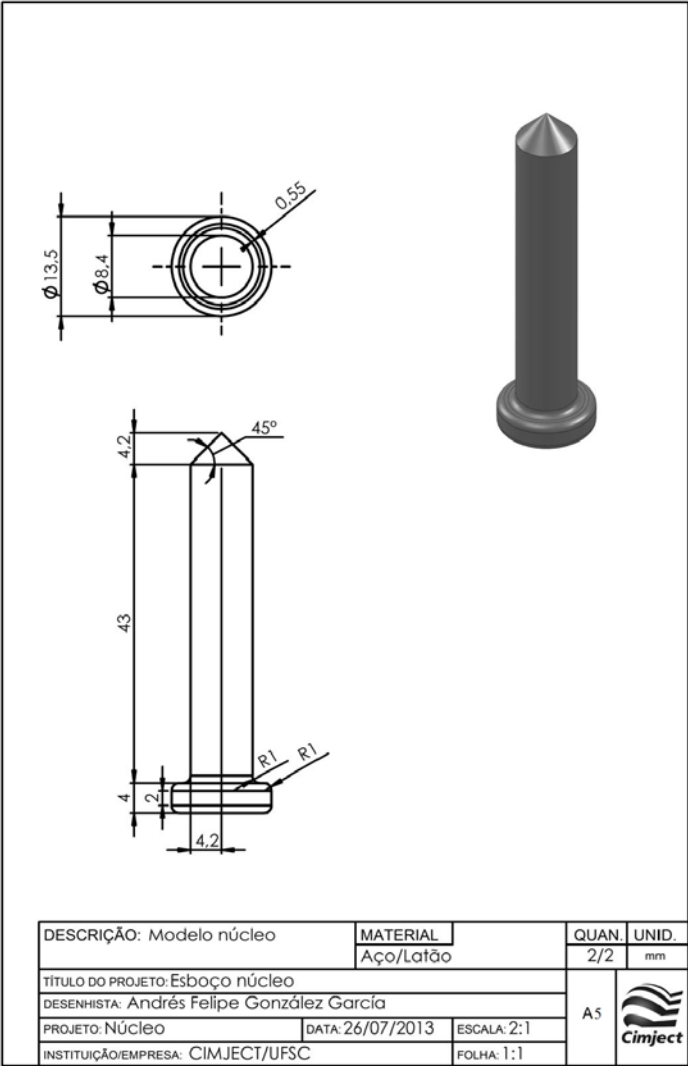


Figura 109 - Plano do núcleo do *stent*.

APÊNDICE C

Difractograma do ácido acetilsalicílico (Figura 110)

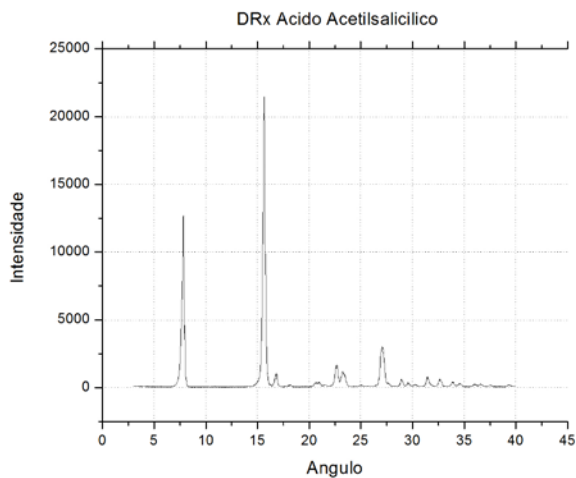


Figura 110 - Difractograma do ácido acetilsalicílico.

ANEXO 1

Tabela 11 - Critérios para o dimensionamento de canais de alimentação segundo o material usado

Table V-1. Runner Diameters for Common Materials

Material	Running Length		
	3 in. (76.2 mm)	6 in. (152.4 mm)	10 in. (254 mm)
	Runner Diameter		
	in. (mm)	in. (mm)	in. (mm)
ABS	.093 (2.4)	.109 (2.8)	.156 (3.9)
Acetal	.062 (1.6)	.093 (2.4)	.125 (3.1)
Acrylic	.125 (3.1)	.156 (3.9)	.187 (4.7)
Cellulose acetate	.093 (2.4)	.109 (2.8)	.156 (3.9)
Cellulose acetate butyrate	.093 (2.4)	.109 (2.8)	.125 (3.1)
Ionomer	.062 (1.6)	.093 (2.4)	.125 (3.1)
Nylon 6/6	.062 (1.6)	.078 (1.9)	.093 (2.4)
Polycarbonate	.125 (3.1)	.156 (3.9)	.203 (5.1)
Polyethylene	.062 (1.6)	.093 (2.4)	.125 (3.1)
Polypropylene	.062 (1.6)	.093 (2.4)	.125 (3.1)
Polyphenylene oxide	.125 (3.1)	.156 (3.9)	.203 (5.1)
Polyphenylene sulfide	.125 (3.1)	.156 (3.9)	.203 (5.1)
Polysulfone	.156 (3.9)	.187 (4.7)	.218 (5.5)
Polystyrene	.093 (2.4)	.109 (2.8)	.125 (3.1)
Rigid PVC	.125 (3.1)	.187 (4.7)	.250 (6.3)

Fonte: (BRYCE, 1998)

ANEXO 2

Diagrama de fluxo do algoritmo genético usado para obter as dimensões de dH , h_c e a razão entre a área de contato do *stent* e a área livre no vaso.

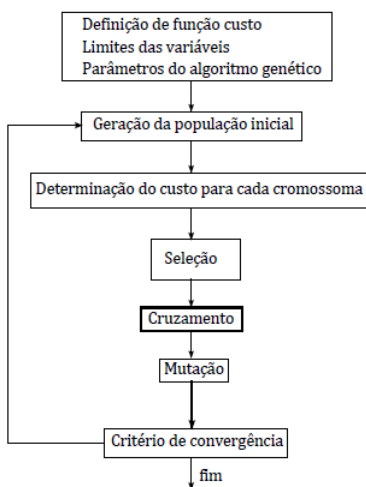


Figura 111- Fluxograma do algoritmo genético com variáveis contínuas
Fonte: (NUÑEZ, 2014)